

**ORGAN- UND GEWEBEVERTEILUNG VON
POLYCHLORIERTEN BIPHENYLEN BEI
LEGHENNEN NACH SUBCHRONISCHER ORALER
PCB-BELASTUNG**

Renate Möller

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. D. Hegner

Arbeit angefertigt unter Aufsicht von Prof. Dr. A. Schmid

ORGAN- UND GEWEBEVERTEILUNG VON POLYCHLORIERTEN BIPHENYLEN BEI
LEGEHENNEN NACH SUBCHRONISCHER ORALER PCB-BELASTUNG



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität

von
Renate Möller
aus
Berlin

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin

Dekan:	Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent:	Prof. Dr. A. Schmid
Korreferent:	Prof. Dr. I. Gylstorff
Tag der Promotion:	25. Februar 1977



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>LITERATURÜBERSICHT</u>	2
2.1. <u>Definition und physikalisch-chemische Eigenschaften</u>	2
2.2. <u>Vorkommen in Vögeln</u>	3
2.3. <u>Toxikokinetik bei Vögeln</u>	6
2.3.1. Resorption	6
2.3.2. Verteilung	6
2.3.3. Metabolisierung	8
2.3.4. Ausscheidung	8
2.3.5. Rückstandsbildung in Organen und Geweben	9
2.4. <u>Toxizität</u> (akut, subchronisch, chronisch)	11
2.5. <u>Toxikodynamik</u>	17
2.5.1. Biochemische Wirkungen	17
2.5.2. Klinische Wirkungen	21
2.5.3. Pathologisch-anatomische Wirkungen	22
2.6. <u>Entgiftungsmöglichkeiten</u>	24
3. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	26
3.1. <u>Anlage des Tierversuches</u>	26
3.2. <u>Versuchstiere, Versuchstierfütterung</u>	27
3.3. <u>Durchführung des Tierversuches</u>	28
3.4. <u>PCB-Bestimmung</u>	29
3.4.1. Prinzip	29
3.4.2. Reagenzien und Lösungen	29
3.4.3. Probenaufbereitung	30
3.4.4. Gaschromatographie	30
3.4.5. Auswertung und Berechnung der Ergebnisse	31
3.5. <u>Ergebnisse</u>	33
4. <u>DISKUSSION</u>	50
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	53
6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	55

1. EINLEITUNG

Seit Ende der sechziger Jahre sind polychlorierte Biphenyle (PCBs) als Rückstandsbildner im menschlichen und tierischen Organismus, in Lebensmitteln tierischer Herkunft (Milch, Butter, Eier, Fleisch und Fett etc.; 14, 17, 57) und in der Umwelt erkannt worden (Jensen 1967).

Die toxikologische Bedeutung solcher Rückstände geht aus einer Reihe von Vergiftungsfällen hervor (u.a. Berichte aus Yusho; 7, 8, 9, 10, 11), wenn auch hinzugefügt werden muß, daß derzeit gesicherte Angaben über toxische Konzentrationen für Mensch und Tier bei chronischer PCB-Aufnahme fehlen.

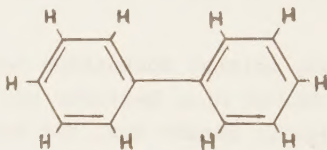
Den bisherigen Untersuchungen über die Rückstandsbildung der PCBs läßt sich eine gewisse Gewebe- und Organspezifität entnehmen. Die höchsten Konzentrationen wurden in lipidreichen tierischen Geweben und Produkten gefunden. Es entsteht der Eindruck (2, 40), daß bei starker Kontamination eines Nutztieres bestimmte Gewebe bzw. Produkte vom menschlichen Genuß ausgeschlossen werden sollten bzw. andere Gewebe - besonders in Notsituationen - ggf. als Nahrungsmittel noch verwendbar sind.

Um hierüber weiteren Aufschluß zu erhalten, sind Untersuchungen über die Organ- und Gewebeverteilung von PCBs nach subchronischer oraler Belastung mit Clophen A 60 bei Legehennen durchgeführt worden. Die Untersuchungen sollen gleichzeitig informieren über die Rückstandsbildung nach Unterbrechung der PCB-Aufnahme und den diagnostisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen der PCB-Konzentration im Futter und in den Geweben.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Definition und physikalisch-chemische Eigenschaften

Unter PCBs versteht man Substanzen, die aus einem Biphenylmolekül bestehen:



dessen Wasserstoffmoleküle durch 1 bis 10 Chloratome substituiert sein können (32). Es gibt 210 Stellungsisomere mit 102 verschiedenen Kombinationen der Chlorsubstitution (34), die sich nur geringgradig in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden und deshalb schwer zu trennen sind (32). Die meisten PCBs können ohne Trennung in Einzelkomponenten destilliert werden (60).

PCBs sind bewegliche ölige Flüssigkeiten, weiße Kristalle oder harte durchsichtige Harze (30). Sie sind fettlöslich, chemisch stabil und werden weder von Wasser, noch Säuren oder Laugen hydrolysiert (5, 16, 30). Sie haben Siedebereiche zwischen 275°C und 450°C. Ihr Dampfdruck liegt in der Größenordnung von 10^{-2} bis 10^{-5} Torr. Weitere Eigenschaften sind eine schwere Entflammbarkeit und fehlende Elektrizitätsleitfähigkeit (5, 60).

Handelsübliche PCBs bestehen aus Bi- und Terphenylen. Bekannte Handelsprodukte sind z.B. Aroclore, Clophene oder Phenochlore, die durch zusätzliche Zahlen unterschieden werden. Als Beispiel sei Aroclor 1254 erwähnt. Die ersten beiden Ziffern bezeichnen den molekularen Typ: 12-- bedeutet z.B. chlorierte Biphenyle, 25-- und 44-- Mischungen aus chlorierten Biphenylen und chlorierten Terphenylen. 54-- bedeutet chlorierte Terphenyle. Die beiden letzten Ziffern geben den Chlorgehalt der Verbindungen in Gewichtsprozenten an. Aroclor 1242 enthält z.B. 42% Chlor (6, 30).

Aufgrund ihrer Eigenschaften finden die PCBs vielseitige Verwendung, z.B. als Kühlmittel in Wärmeaustauschern, Zusatzdielektrika in Starkstromkondensatoren (5, 27), Weichmacher bei der Kunststoff-

herstellung, Zusätze zu Klebstoffen, Farben, Druckfarben, Polituren, Harzen, Wachsen, Fensterkitt, Schmiermitteln, Hydraulikflüssigkeiten, Flüssigabdichtungen, Schleifölen, Pumpenölen sowie Insektiziden (5, 27, 30, 53, 60). Außerdem werden sie als Imprägnier- und Flammschutzmittel in der Papier-, Textil- und Farbenindustrie gebraucht (30, 60).

2.2. Vorkommen in Vögeln

PCBs besitzen alle Voraussetzungen für eine Rückstandsbildung in der Umwelt, tierische Organismen eingeschlossen. Die Gründe sind ihre chemische Stabilität und ihre Fettlöslichkeit (16, 31). Sie kommen häufig gemeinsam mit DDT vor, dominieren jedoch meist in quantitativer Hinsicht (60).

Über das Vorkommen von PCBs in verschiedenen Vogelarten informiert die folgende Übersicht:

Tierart	Probe	PCB-Konzentration (ppm)	Literatur
Seetaucher (verhungert) (Irische See)	Ganzkörper (exklusive Leber)	3,0	47
Seetaucher (verhungert) (Irische See)	Leber	50,0	"
Seetaucher (geschossen) (Irische See)	Ganzkörper (exklusive Leber)	3,5	"
Seetaucher (geschossen) (Irische See)	Leber	0,53	"
Fasanen (Utah, USA)	Brustmuskel	0,02 - 0,4	52
Schwimmvögel (Utah, USA)	"	0,004-1,0	"
Fasanen (Utah, USA)	"	0,5 - 4,6	"
Dunkelente (Jagdsaison 1969/70) Connecticut, USA)	Flügelmuskel	3,88	35
dto. (Massachusetts, USA)	"	2,12	"
Reiher und Gimpel (Bucht von Tokio und Suruga Bucht, Japan)	Muskel	maximal 180	28

Tierart	Probe	PCB-Konzentration (ppm)	Literatur
Taube (Östliche USA)	Ganzkörper	9,75 (Bezug Fett) 0,121 (Bezug Frischgewicht)	43
Hühner, Gänse, Enten (USA)	Eier, Ganzkörper	> 10	24
Coopers Falken (Arizona)	Eier	0,347	45
Waldschnepfe (8 Staaten der USA)	Eier	4,27 - 8,63	"
Waldschnepfe (Nord Carolina, Süd Carolina, Georgia)	Eier	Gehalt sign. höher als vorstehend ($p < 0,05$)	"
Seevögel (S. Diego Bucht)	Eier	1,01 mg im Gesamtei	51
Schwan (Suderø, Schweden)	Eier	0,69 - 2,29 (Bezug Fett)	18
Schwan (Naskov Indrefjord, Schweden)	Eier	1,53 - 7,05 (Bezug Fett)	"
Tafelente (Naskov Indrefjord, Schweden)	Eier	6,4 - 55,7 (Bezug Fett)	"

2.3. Toxikokinetik bei Vögeln

Die Toxikokinetik der PCBs umfaßt ihre Resorption, die endogene Verteilung, Metabolisierung, Ausscheidung und Rückstandsbildung im Organismus.

2.3.1. Resorption

Über die Resorptionsverhältnisse der PCBs liegen bei Vögeln - im Gegensatz zu anderen Spezies - relativ wenig Angaben vor. Es gibt jedoch keinen Grund für die Annahme, daß die Situation beim Vogel grundsätzlich anders ist als bei anderen Tieren. Deshalb liegt es nahe, daß PCBs auch bei Vogelngut pulmonal, cutan und enteral resorbiert werden. Dies dürfte insbesondere für die hochchlorierten lipoidlöslicheren Komponenten eines PCB-Gemisches gelten. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen bei virginischen Wachteln zu erwähnen (13), bei welchen den Versuchstieren Aroclor 1254 oral verabreicht wurde. Eine Stunde danach wurde in verschiedenen Geweben der getöteten Tiere dieselbe PCB-Zusammensetzung gefunden wie im verabreichten Präparat.

2.3.2. Verteilung

Über die endogene Verteilung von Aroclor 1254 in einigen Geweben von Legehennen geben drei- (60) bzw. sechswöchige (55) Fütterungsversuche Aufschluß. Die Ergebnisse sind in der folgenden Übersicht zusammengefaßt (ppm, Bezug Frischgewicht):

Aroclor 1254 Konz. i. Futter (ppm)	Fütterungs- dauer (Wochen)	Le	Geh	Mu	Fett	Ha
20	3			1,0	7,5	4,5
50	a	56,2	52,7	12,0		
	b	42,5	20,0	3,2		
	c	2,9	0,5	0,5		

Erläuterung: a 1 Tier, gestorben nach 6wöchiger PCB-Belastung und 7wöchiger PCB-freier Fütterung.
 b 1 Tier, gestorben nach 6wöchiger PCB-Belastung und 12wöchiger PCB-freier Fütterung.
 c Arithmetische Mittelwerte von 3 Tieren nach 6wöchiger PCB-Belastung und 20wöchiger PCB-freier Fütterung.
 Geh Gehirn. Ha Haut. Le Leber. Mu Muskel.

Bei Umrechnung auf Fett ergab der Dreiwochenversuch 27 ppm im Unterschenkelfleisch, 22,6 ppm im Oberschenkelfleisch, 21,7 ppm in der Oberschenkelhaut, 19,9 ppm im Fettgewebe und 17,0 ppm im Brustmuskul. Diese Zahlen zeigen, daß die PCB-Konzentration im Fett in allen Geweben dieselbe Größenordnung aufweist.

Über den Einbau von Aroclor 1242 in das Körperfett von männlichen Broilern gibt ein Versuch von BRITTON (20) Aufschluß. Der Zusammenhang zwischen der Aroclorbelastung mit dem Futter und der Aroclor-Verteilung im Körperfett der Broiler ist in der folgenden Übersicht dargestellt (ppm):

Aroclor 1242 im Futter (ppm)	F ü t t e r u n g s d a u e r (W o c h e n)			
	2	4	6	8
0,0				
0,1	0,17	0,04	0,20	0,13
0,5	0,21	0,14	0,18	0,20
1,0	0,44	0,19	0,34	0,54
5,0	0,69	0,39	1,21	1,48
10,0	1,56	0,55	1,58	1,00

Die PCB-Konzentration im Fett nimmt mit steigendem PCB-Gehalt im Futter zu. Es fällt aber auf, daß die Konzentrationen nach 4 Wochen niedriger als nach 2 Wochen sind. Die Autoren erklären dies mit einer schnellen Zunahme des Fettgehaltes des Körpers.

Über die Bedeutung des Fettgewebes für die PCB-Verteilung im Organismus geben Seetaucher aus der Irischen See Aufschluß. Bei tot aufgefundenen, wahrscheinlich verhungerten, Tieren wurden 17,0 - 37,2% der im Körper vorliegenden PCBs in der Leber gefunden, bei geschossenen, nicht abgemagerten Tieren dagegen nur 0,3 - 1,8%. Der Unterschied wird mit einer Umverteilung der PCBs bei Abmagerung der Tiere erklärt (47).

Nach BRIGGS (19) spielt das Körperfett insofern auch eine Rolle beim PCB-Übergang in den Eidotter als Broilerhennen mit mehr Körperfett als Legehennen niedrigere PCB-Gehalte im Dotter (und bessere Schlupfergebnisse) aufweisen als Legehennen. Abgesehen davon

ist jedoch auch der Chlorgehalt der PCBs von Bedeutung für ihre Verteilung im Eidotter. Niederchlorierte d.h. polarere PCBs werden langsam eingebaut. Bei Kontamination des Futters mit Aroclor 1242 sind deshalb nur niedere PCB-Konzentrationen im Dotter nachzuweisen (21).

2.3.3. Metabolisierung

Bei einem gaschromatographischen Vergleich von PCBs aus tierischen Geweben und den entsprechenden Ausgangsgemischen ergeben sich unterschiedliche Peakmuster. Hieraus wird auf eine Metabolisierung der PCBs im Organismus geschlossen. Solche Peakveränderungen sind z.B. bei der Verabreichung von Aroclor 1254 und 1260 an Ohrenscharben beobachtet worden (34). Dabei haben sich sogar Unterschiede zwischen Proben aus Kadavern und Eiern ergeben. Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß bei Versuchen mit virginischen Wachteln nach der Verabreichung Aroclor 1254 eine Beeinflussung des Isomerengemisches durch die Acetonitril-Hexantrennung beobachtet wurde (13). Bei der Beurteilung solcher Befunde ist also Vorsicht geboten.

Unabhängig von Veränderungen des Peakmusters, sind noch andere Argumente für eine Metabolisierung von PCBs angeführt worden. BRITTON (21) ist z.B. der Auffassung, daß PCBs beim Weißen Leghorn in toxische Metaboliten (Phenole, Polyphenole?) umgewandelt werden, welche die Schlupfrate von Küken verschlechtern. GREICHUS (34) beobachtete bei den o.e. Ohrenscharben, daß ihre Eier längere Zeit nach Unterbrechung der Aroclorbelastung wieder PCB-frei wurden und schließt daraus auf eine Umwandlung der Aroclore in polare und damit ausscheidbare Metaboliten.

2.3.4. Ausscheidung

Bei Vögeln kommt zu der Ausscheidung über Faeces und Harn (3, 14, 15, 59) noch die Möglichkeit der PCB-Ausscheidung über das Ei, genauer gesagt über den fetthaltigen Eidotter hinzu. RICHTER (50) stellte bei Eiern von Shaver Starcrosshühnern, die oral mit Colphen A 60 belastet worden waren, nach Unterbrechung der PCB-Fütterung eine zweiphasische Abnahme des Giftes im Dotter fest. Die erste Phase hatte eine HWZ von 5 und die zweite eine HZW von 31 - 38 Ta-

gen. Die Abnahme folgte zwei Gleichungen der allgemeinen Form:

$$C = C_0 \cdot e^{-k t} \quad \text{ppm}$$

C : Konzentration zur Zeit t
 C₀: Ausgangskonzentration
 k : Geschwindigkeitskonstante
 t : Zeit

Auch TUMASONIS (55) fand einen PCB-Übergang in das Eigelb, nachdem Weiße Leghornhennen sechs Wochen lang mit 50 ppm Arcolor 1254 im Trinkwasser belastet worden waren und in dieser Zeit der PCB-Gehalt im Dotter rapide zunahm. Auch hier gab es eine schnelle und eine langsamere Abnahme der PCB-Konzentration im Dotter. Der Autor beschreibt, daß in den ersten 5 Wochen nach dem PCB-Absatz der PCB-Gehalt im Dotter rapide abnahm. 20 Wochen nach Unterbrechung der PCB-Belastung enthielt der Dotter noch 0,7 ppm PCBs.

JENSEN (38) stellte einen vergleichenden Versuch mit Ratten, Mäusen und Wachteln an. Dabei wurden hochchlorierte PCBs sowohl metabolisiert als auch unverändert ausgeschieden. Bei Mäusen, die oral 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl bekamen, ließ sich in den Faeces 2,2',4,4',5,5' - Hexachlor-3-hydroxybiphenyl nachweisen. Bei Wachteln konnte dagegen dieser Metabolit in den Exkreten nicht gefunden werden, aber es fanden sich im Laufe von 10 Tagen unveränderte PCBs in Faeces (9%) und Eiern (33%) neben partiell dechlorierter Ausgangssubstanz.

2.3.5. Rückstandsbildung in Organen und Geweben

Es wurde bereits erwähnt, daß hochchlorierte PCBs wegen ihrer guten Fettlöslichkeit eine größere biologische Halbwertszeit aufweisen als niederchlorierte. Dies beruht auf einer Rückstandsbildung in Organen und Körpergeweben.

Eine solche Rückstandsbildung ist sogar in Hochseevögeln entlegener Gegenden, z.B. der Ascension Insel im Südatlantik, nachgewiesen worden. In einer jungen Seeschwalbe wurden dort bis zu 39,7 ppm PCBs auf Fettgewicht bezogen im Depotfett gefunden. Im ganzen wurden vier erwachsene und zwei noch nicht flügge Seeschwalben und ein Tölpel untersucht. In allen Proben fand man PCBs, und das Muster von Aroclor 1248 war mit dem in der Analyse gefundenen

am ehesten vergleichbar. Auch wenn ZITKO schrieb, daß Seeschwalben in ihrer Jugend bis zu 7000 Meilen von Florida bis Afrika ziehen könnten und das Zooplankton bei der Ascension Insel aus dem Nordatlantik stamme, ist der Befund interessant, daß PCBs in solch entlegenen Gegenden nachweisbar sind.

Auch in der St. Croix-Mündung und in der St. Johns-Mündung wurde in Seevögeln und Wassertieren Pentachlorobiphenyl nachgewiesen, ebenso in der Bucht von Fundy und der Passamaquoddy Bucht. Die gefundenen Konzentrationen gehen aus der folgenden Übersicht hervor (61):

Tierart	Probe	Pentachlorobiphenyl (ppb)
Heringsmöve	Eier	0,51
Kormoran	Eier	< 0,5
Ohrenscharbe	Eier	0,36
Weißer Hai	Leber	10,83
Seehecht	Muskel	1,75
Winterflunder	Muskel	1,77
Kabeljau	Muskel	0,82
Junger Lachs	Ganzkörper	1,26

Die Eier fischfressender Vögel in den USA enthielten mehr als 100 ppm PCBs bezogen auf Fettbasis. Das traf auf 7 von 13 Spezies in den Staaten um die Großen Seen und bei 2 von 7 Spezies in Louisiana zu. In der Nahrungskette gingen die PCBs der Fische auf die Vögel über (29). Es ist deshalb erst mit einer Abnahme der PCB-Kontamination von Seevögeln zu rechnen, wenn die Fische derselben Gegend keine PCBs mehr enthalten.

Bei experimentellen Untersuchungen über die Rückstandsbildung von PCBs in Legehennen fand man folgende Ergebnisse: Nach 8wöchiger oraler Belastung mit 20 bzw. 50 ppm Aroclor 1242 enthielten die Eidotter ca. 3 ppm PCBs (19), und die Eidotter von Hennen, die

14 Wochen lang 50 ppm Aroclor 1254 mit dem Futter aufnehmen, enthielten noch 5 Monate nach Unterbrechung der PCB-Fütterung nachweisbare Mengen PCBs.

2.4. Toxizität (akut, subchronisch, chronisch)

Über die Giftigkeit der PCBs für Vögel ist hauptsächlich im Hinblick auf das Fortpflanzungsgeschehen berichtet worden.

Die Eier von Broilern und Leghornhennen, denen eine Woche lang 20 und 50 ppm Aroclor 1242 gefüttert worden waren, zeigten ein schlechtes Schlupfergebnis (19), was nicht verwunderlich ist, denn BUSH (24) fand, daß Rückstände von PCBs in Hühnereiern 5 mal so toxisch sind wie die Ausgangsgemische. Der Grund sei eine Anreicherung toxischer Komponenten (Chlorphenole?). Die Schlupfrate der Broiler und Leghornhennen (19) sank nach 1wöchiger Fütterung mit Aroclor 1242 auf 67,3% bzw. 26,8% im Vergleich zu Kontrollen. Die Schlupfrate von Broilerhennen, die 50 ppm Aroclor 1242 2 Wochen lang bekamen, betrug 21,9% der Kontrollen; bei Legehennen fiel sie bis auf 0% ab. Bei 20 ppm dauerte es etwa doppelt so lange, bis die gleiche Wirkung eintrat. Nach einwöchiger Belastung mit 50 ppm schlüpften nur noch 14,8% der Küken. Der Kontrollwert belief sich auf 83%. Bei den Leghornhennen schlüpften nach 2 Wochen bei dieser Dosis keine Küken mehr aus. Der Schlupf aus den Broilereiern war schon in der ersten Woche vermindert, aber nicht so deutlich wie bei Leghornhennen. In der 2. Woche schlüpften bei Broilern genau so viele Küken wie bei Leghornhennen in der 1. Woche. Die Schlupfrate bei Broilern fiel, aber sie erreichte nie einen 0-Wert wie bei Leghornhennen. Wenn Broiler und Leghornhennen mit 20 ppm Aroclor 1242 2 Wochen lang gefüttert wurden, schlüpften nur 50% der Küken aus ihren Eiern. Der Wirkungsunterschied zwischen Broilern und Leghorn war bei 20 ppm nicht so auffallend wie bei 50 ppm.

Über die Giftwirkung einer 6-wöchigen Verabreichung von 50 ppm Aroclor 1254 im Trinkwasser von Weißen Leghornhennen schreibt TUMASONIS (55) folgendes: In Eiern nach 4-5-wöchiger PCB-Belastung starben nach 8-14-tägiger Bebrütung zahlreiche Embryonen; in Eiern aus der ersten Woche nach Unterbrechung der PCB-Zufuhr

starben alle Embryonen und in Eiern aus der 3. und 12. Woche nach PCB-Absatz wurden immer noch zahlreiche Todesfälle beobachtet. Lebensschwache Embryonen traten 8 - 21 Tage nach Absatz der PCBs auf. In der 17. Woche nach Abbruch der PCB-Zufuhr fand ein normaler Schlupf statt, obwohl die Dotter noch 10-15 ppm PCBs enthielten. Bei Kontrollen schlüpften 84,7% und in der 15. bis 18. Woche nach PCB-Absatz 83,9% der Küken.

FRIES (31) schreibt in einem Bericht, daß ein Geflügelproduzent in Nord Carolina eine drastische Abnahme der Schlupffähigkeit in Eiern von Hühnern feststellte, die mit Aroclor 1242 kontaminiertem Fischmehl gefüttert worden waren. Die PCB-Konzentration des Fischmehls betrug 10 ppm. Im Gegensatz dazu steht eine Beobachtung von BRITTON (21): Weiße Leghornhennen erhielten im Alter von 10 Monaten über den Zeitraum von 6 Wochen Aroclor 1242 in Dosen von 5, 10, 20, 40 und 80 ppm im Futter verabreicht. Darauf schloß sich eine 6wöchige Ausbauphase an. Nach 80 ppm waren die Eier in der 2. Woche nicht schlupffähig. 20 und 40 ppm machten ebenfalls einen bedeutenden Rückgang der Schlupfrate. 10 ppm aber bewirkten keinen meßbaren Rückgang. Bei 80 ppm schlüpften 0%, bei 40 ppm 23% und bei 20 ppm 60% der Küken. 10 ppm machten bis 6 Wochen keinen Effekt, dann aber war ein geringer Rückgang des Schlupfes zu verzeichnen; 5 ppm waren ohne Wirkung.

Eine Fütterung von 0, 5 und 50 ppm Aroclor 1254 über die Dauer von 39 Wochen bei Legehennen und Hähnen war von anhaltendem negativem und dosisabhängigem Einfluß auf die Fortpflanzung. Nach 14 Tagen hatten 50 ppm eine so verheerende Wirkung auf die Schlupffähigkeit von Eiern, daß der Versuch abgebrochen wurde. 5 ppm beeinflussten die Schlupffähigkeit von bereits befruchteten Eiern nicht (49).

Nach einwöchiger Fütterung von 20 und 50 ppm Aroclor 1242 war die Mortalität von Hühnerembryonen in allen Stadien erhöht. Im mittleren Entwicklungsstadium, also am 7. bis zum 15. Bruttag, war die Wirkung besonders deutlich (19).

Helene C. CECIL (26) untersuchte die Giftigkeit der Aroclore 1232, 1242, 1248 und 1254 beim Weißen Leghorn. Wenn diese PCBs 2 Wochen lang in einer Dosis von 20 ppm im Futter verabreicht wur-

den, konnte eine Giftwirkung auf den Schlupf der Küken nachgewiesen werden. Die PCB-Wirkung war nicht direkt proportional dem Grad der Chlorierung der PCBs und auch nicht proportional ihrer Konzentration in den einzelnen Geweben. Nach Aroclor 1248 dauerte es 7 Wochen bis ein Normalzustand wieder hergestellt war. 2 ppm Aroclor 1242, 1248 und 1254 oder 20 ppm Aroclor 1221, 1268 und 5442 hatten keinen toxischen Effekt auf den Schlupf von Hühnereiern, weder nach der Fütterung noch nach der Injektion in die Eier direkt. Auch die Schlupfrate, die durch die oben genannten PCBs verringert wurde, kam schnell wieder auf einen Normalwert zurück (26). In einem anderen Versuch wurden Aroclor 1242, Aroclor 1254 und Aroclor 1260 in Konzentrationen von 0,25, 1,25, 2,50 und 5,0 mg/cm³ in Eier von Weißen Leghornhennen appliziert. Dabei waren die tatsächlichen Konzentrationen in den Eiern 0,5, 2,5, 5,0 und 10 ppm. Die Schlupffähigkeit von Eiern, die mit Aroclor 1242 und 1254 behandelt worden waren, verminderte sich. Aroclor 1260 hatte keine Wirkung (25). Aroclore mit mittlerem Chlorgehalt erwiesen sich am giftigsten auf die Schlupffähigkeit von Hühnerküken. Aroclor 1242 und Aroclor 1248 hatten eine große, Aroclor 1232 eine geringe und Aroclor 1221 und Aroclor 1254 bei 20 ppm keine Wirkung. Es bestand keine gesicherte Beeinflussung der Legetätigkeit von Hühnern (31).

BRITTON (21) konnte bei oraler Gabe der PCBs keine Beeinflussung der Eiproduktion feststellen. Die Eiproduktion von Leghornhennen und Broilern war auch nach 20 und 50 ppm Aroclor 1242 im Futter nicht deutlich reduziert (19). Aber bei 5 ppm Aroclor 1254 war die Eiproduktion verringert (49). Auch Weiße Leghornhennen, die 6 Wochen lang mit 50 ppm Aroclor 1254 gefüttert wurden, hatten in der 3. bis 12. Woche nach Unterbrechung des PCB-Futters eine verminderte Legeleistung (55).

Bei oraler Aufnahme von PCBs konnte man keine Wirkung auf das Eigewicht (21, 55), die Eischalendicke und das Schalengewicht beobachten (21). Auch Dorete BLOCH (18) stellte fest, daß die Dicken von Eierschalen der Schwäne aus Suderø oder Naskov Indrefjord nicht deutlich voneinander verschieden waren, obwohl der PCB-Gehalt der Eier aus Naskov Indrefjord bedeutend höher war. Dagegen bemerkte man in den Vereinigten Staaten im Gebiet um die Großen Seen von 1946 bis 1969/70 eine statistisch signifikante Abnahme der Eischa-

lendicke bei fischfressenden Vögeln bei 9 von 13 Arten: Bei Reiherhühnern minus 25%, bei Sägnern minus 23%, bei Gänsesägnern minus 15% und im gleichen Maße bei Ohrenschwarzen. Eine ursächliche Bedeutung des PCB-Vorkommens in der Umwelt wird vermutet (29), ist aber nicht erwiesen.

Bei höherer Konzentration der niederchlorierten PCBs trat eher Unfruchtbarkeit als Schlupfbehinderung auf. Bei höherchlorierten PCBs (Aroclor 1260) bestand die umgekehrte Wirkung (25). Legehennen hatten auf 50 ppm Aroclor 1254 und 14-wöchiger Fütterung kaum befruchtete Eier. Nach 5 ppm fiel ein signifikant größerer Abfall der Fruchtbarkeit in den letzten 14 Wochen einer 39-wöchigen Fütterungszeit auf (49). Keine signifikanten Beeinflussungen der Fruchtbarkeit von Eiern bei Weißen Leghornhennen, die 50 ppm Aroclor 1254 sechs Wochen lang fraßen, konnte TUMASONIS (55) nachweisen.

BRITTON (20) konnte keine Erhöhung der Sterberate, keine Abnahme des Körpergewichtes und der Futteraufnahme bei Broilern feststellen, die 0,1, 0,5, 1,0, 5,0 und 10,0 ppm Aroclor 1242 2, 4, 6 und 8 Wochen gefüttert bekamen.

Ein Versuch mit PCB-Injektionen in das Brutei wird von CARLSON (25) beschrieben. Eine Injektion am 1. Tag der Brut beeinflusste die Organbildungsphase von Hühnerembryonen schon bei niedrigen PCB-Konzentrationen. Die Embryonen starben schon vor Vollendung der Organbildungsphase. PCB-Injektionen am 9. Bruttag verursachten keine Mortalität (da zu diesem Zeitpunkt bereits die Organbildung abgeschlossen ist). Es traten keine erkennbaren Veränderungen bei Vögeln auf, die mit Aroclor 1260 am Tag 0 der Bebrütung appliziert bekamen. In diesem Versuch waren die niederchlorierten PCBs (Aroclor 1242 und 1254) embryotoxischer als Aroclor 1260.

BUSH (24) äußerte die Vermutung, daß 10 µg PCBs pro g Eigelb bei Gänsen und Enten eventuell die Ursache für eine rückläufige Entwicklung dieser Tiere im Staat New York sind. Um diesen Verdacht zu bestätigen, wurde ein Experiment mit Hühnern angestellt. Die Embryosterblichkeit erreichte 100%, wenn die Hühner 3 Wochen lang mit PCBs belastet wurden. Die Aroclor-Gabe 1254 wurde 6 Wochen nach Beginn des Experimentes eingestellt. 9 Wochen nach Ab-

satz der PCBs schlüpften die Küken wieder normal.

Helene C. CECIL (26) stellte eine teratogene Wirkung von Aroclor 1232, 1242 und Aroclor 1254 auf Küken von Weißen Leghornhennen fest. Dosis, tote Embryonen und Mißbildungen waren positiv miteinander korreliert.

Auch bei Wachteln konnten toxische Wirkungen der PCBs nachgewiesen werden.

Um herauszufinden, ob allein der Chlorgehalt einer PCB-Mischung ihre Giftigkeit bestimmt, wurden Japanische Wachteln mit Rationen gefüttert, die Aroclor 1248, 1254 oder 1260 in Konzentrationen enthielten, die dem Futter einen gleichen Chloranteil beitrugen. 360, 432 und 594 ppm Chlor in allen Mischungen erwiesen sich nach 5 Tagen Fütterung als nicht tödlich. Bei diesen Chlorkonzentrationen konnten keine meßbaren Wirkungen ermittelt werden; 1080, 1296 und 1782 ppm Chlor in den einzelnen Mischungen waren letal. Obwohl der Chlorgehalt mit der Toxizität für Vögel negativ korreliert ist, stellte sich heraus, daß die Giftigkeit der einzelnen Mischungen nicht ausschließlich vom Chlorgehalt abhängt. Aroclor 1248 tötete bei allen Chlorgehalten weniger Vögel als Aroclor 1254 oder 1260; aber Aroclor 1248 und 1260 waren von ähnlicher Giftigkeit, wenn die Mischungen beide 15% Chlor enthielten. Aroclor 1254 war bei 15 und 30% die giftigste und Aroclor 1260 bei 60% Chlor die giftigste Substanz. Anscheinend beeinflußt also auch die Stellung der Chlor-Atome im Molekül die Toxizität der einzelnen PCBs (36).

Über die Simultanwirkung von anderen Umweltgiften und PCBs berichtet KREITZER (44). Junge Japanische Wachteln erhielten 5 Tage lang im Futter die zu untersuchenden Gifte und anschließend 3 Tage lang eine giftfreie Nahrung. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verfütterung von Aroclor 1254 und DDE an 9 Tage alte Wachteln:

Prozentualer Anteil der LD ₅₀		erwartete Sterblichkeit
Aroclor 1254	DDE	beobachtete Sterblichkeit
90	10	0,93
50	50	0,98
10	90	0,98

Verfütterung von Aroclor 1264 und Malathion an 16 Tage alte Wachteln:

Prozentualer Anteil der LD ₅₀		erwartete Sterblichkeit
Aroclor 1264	Malathion	beobachtete Sterblichkeit
80	20	0,76
50	50	0,75
20	80	1,04

Aus den Ergebnissen wird der Schluß gezogen, daß die synergistische Wirkung der untersuchten Gifte additiv sei, was bei so verschiedenen Stoffen wie Aroclor 1264 und Malathion überrascht.

2.5. Toxikodynamik

Die Toxikodynamik der PCBs soll unter biochemischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten abgehandelt werden.

2.5.1. Biochemische Wirkungen

Die Kenntnis der biochemischen Wirkungen stützt sich im wesentlichen auf Untersuchungen bei Säugern. Dabei nehmen die enzyminduzierenden Eigenschaften der PCBs einen breiten Raum ein.

Bei Ratten war nach 1-, 3- und 6-tägiger intraperitonealer Verabreichung von 15 mg Clophen A 50 pro kg Körpergewicht die Aktivität der Benzpyrenhydroxylase und der p-Nitroanisol-O-Demethylase 8-fach erhöht. Im Laufe von 6 Tagen trat eine Steigerung um den Faktor 12 auf (56).

Aroclor 1242 beeinflusste bei Ratten die mikrosomalen Leberenzyme. Die Hydroxylierung und die N-Demethylierung waren schon 24 Stunden nach der PCB-Gabe deutlich erhöht ($p < 0,025$). Eine maximale Hydroxylierungs- und N-Demethylierungsaktivität wurde 3 - 10 Tage nach einer Einzeldosis von 100 mg Aroclor pro kg Körpergewicht beobachtet. Die Aktivität der Hydroxylasen stieg bis maximal 500%. Die Aktivitäten blieben 20 Tage lang höher als der Kontrollwert. Die geringste wirksame Dosis für eine Steigerung der Hydroxylierungsraten lag bei 5 mg/kg Körpergewicht. Es konnte eine Dosisabhängigkeit der Aktivitätssteigerung festgestellt werden, was bei der N-Demethylase weniger auffällig hervortrat (23).

Über die Wirkung der verschiedenen PCBs auf die Anilinhydroxylase, die O-Demethylase, die N-Demethylase, die Nitroreduktase, die Carboxylesterase und das Bromsulphalein-konjugierende Enzym berichtet JOHNSTONE (40). Die Substanzen werden in Dosen von 50 mg/Kg x Tag jungen männlichen Ratten 3 Tage lang intraperitoneal injiziert. Die Anilinhydroxylase wurde besonders von 4,4'-Dichlorobiphenyl und 2,4,6,2',4',6'-Hexachlorobiphenyl aktiviert, die O-Demethylase von 4,4'-Dichlorobiphenyl, 2,4'-Dichlorobiphenyl, 2,4,2',4'-Tetrachlorobiphenyl und 2,5,2',5'-Tetrachlorobiphenyl. Aroclor 1260 hatte einen deutlicheren Effekt auf die N-Demethylase als Aroclor 1254. Das Umgekehrte war bei der O-Demethylase der Fall. Die mikrosomale Nitroreduktase-Aktivität nahm nur bei Tieren

zu, welche mit Aroclor 1254 und 3-Hexachloroisomeren sowie Octachloroisomeren behandelt worden waren. Dagegen bewirkte 4-Chlorobiphenyl, 2,2'-Dichlorobiphenyl, 2,4'-Dichlorobiphenyl und 2,4,2',4'-Tetrachlorobiphenyl eine Abnahme der Nitroreduktaseaktivität. Auch die Aktivität des Bromsulphalein-Gluthation konjugierenden Enzyms war nach Gabe von Aroclor 1254 und 1260 und verschiedener Chlorobiphenyle erhöht. Die Carboxylesteraseaktivität nahm bei Aroclor 1254 und 2,4,2',4'-Tetrachlorobiphenyl signifikant zu ($p < 0,05$). Die 4- und 4'-Position hat, wenn sie mit Chlor besetzt ist, bei PCBs mit vier Chloratomen stärkere induktive Eigenschaften als andere Positionen. Die Ergebnisse mit PCBs, die mehr als vier Chloratome besitzen, lassen vermuten, daß bei höher chlorierten PCBs die Positionen der Chloratome nicht mehr so entscheidend sind (40). Auch BRUCKNER (22) beschrieb nach oraler Aufnahme von Aroclor 1242 eine Steigerung der Hydroxylase- und N-Demethylaseaktivität bei Ratten. Nach 2-monatiger Verfütterung von 25 mg Aroclor 1248 pro kg Körpergewicht war bei Rhesusaffen die Aktivität der aromatischen Hydroxylase, der N-Demethylase und der Nitroreduktase in Leberhomogenaten nicht von Kontrollen verschieden (4).

BICKERS (16) zeigte zum ersten Mal, daß PCBs in der Rattenhaut Cytochrom P-450 induzieren. Sowohl die Injektion als auch die cutane Verabreichung der PCBs hatte eine ähnliche Wirkung auf Cytochrom P-450 und die mischfunktionellen Oxydasen in der Leber. Die Hautapplikation von PCBs verursachte eine mehr als 10-fache Induktion der Benzo[a]pyren-Hydroxylase in der Leber und eine mehr als 7-fache in der Haut. Bei Ratten, die einer 1-,3- und 6-tägigen intraperitonealen Belastung von 15 mg Clophen A 50 pro Kilogramm Lebendgewicht unterworfen worden waren, traf man das Cytochrom P-450 in der P-448 Form an (56). Nach einer Einzeldosis von 100 ppm Aroclor 1242 war bei Ratten das Cytochrom P-450 und $-b_5$ sowie die NADPH-Cytochrom c Reduktase nach 3 Tagen deutlich ($p < 0,025$) vermehrt. 20 Tage lang waren diese Enzyme in der Leber aktiver als in Kontrollen, bis zum 40. Tag jedoch wieder normal (23).

Der Glukose- und Zitratgehalt in der Leber von OSBORNE-MENDEL Ratten nach 12-tägiger Fütterung von 75 ppm Aroclor 1254 war erhöht, Laktat und Pyruvat dagegen blieben unverändert. 400 ppm hatten keinen Einfluß auf Glukose und Ziträt. Laktat war aber 4,8-fach

und Pyruvat 3,5-fach im Vergleich zu Kontrollen vermehrt. Bei beiden Konzentrationen nahm Phosphoenolpyruvat und das 3-Phosphoglycerat signifikant ab. 400 ppm Aroclor 1254 hatten auch eine Zunahme von α -Ketoglutarat und eine deutliche Verminderung von 2-Phosphoglycerat, Glutamat und Acetoacetat zur Folge. Auffällig war auch eine deutliche Abnahme des anorganischen Phosphates in der 400 ppm-Gruppe. ADP, ATP und AMP veränderten sich nicht (46).

Nach einer einmaligen subletalen Dosis PCBs war bei Rhesusaffen die Aktivität der Glukose-6-Phosphatase und die Aktivität verschiedener Esterasen signifikant vermindert (3). Bei weiblichen Rhesusaffen nahm nach 2-monatiger PCB-Belastung mit Aroclor 1248 in einer Dosis von 25 mg/Kg im Futter die Glukose-6-Phosphatase- und die Aktivität der Esterase in der Leber ab (4).

FUJIWARA (33) konnte keine Vermehrung der D-Glucuronoreduktase-, L-Glucuronooxydase- und Hydroaskorbatase-Aktivität in Rattenlebern nachweisen, nachdem 10 bis 100 mg Kanechlor 300, -400, -500 und -600 pro kg Körpergewicht und Tag vier Wochen lang gefüttert worden waren.

PETERS (48) fand bei erwachsenen OSBORNE-MENDEL Ratten eine nur geringe Vermehrung der SGOT und SGPT nach 60-tägiger Fütterung von Aroclor 1254 in Dosen von 25 und 100 ppm. ALLEN (3) bemerkte nach einer subletalen Dosis Aroclor 1248 bei Rhesusaffen im Blut eine gering vermehrte SGOT-Aktivität; die SGPT-Aktivität war leicht reduziert.

Wirkungen von PCBs auf Vitamine beschreibt FUJIWARA (33). Kanechlor 300, -400, -500 und -600 wurden vier Wochen lang in Dosen von 10 bis 100 mg/Kg Tag an Ratten verfüttert. Dabei blieb der Vitamin B₆-Gehalt im Gehirn unverändert; in der Leber derselben Tiere war er vermindert. Der B₂-Gehalt war in der Leber, im Gehirn, im Herzen und in der Lunge unverändert. Der Vitamin C-Gehalt in der Leber und in der Niere nahm signifikant zu. Dabei waren die genauen Werte 2,4 bzw. 3,0 mal so groß als bei Kontrollen. Der Vitamin C-Gehalt war im Gehirn und in der Nebenniere unverändert.

PCBs verursachen auch eine vermehrte Metabolisierung und damit vermehrte Ausscheidung von Corticosteroiden. Aroclor 1242 hat je-

doch keinen nachweisbaren Effekt auf die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Harn. Eine einmalige Gabe von Aroclor 1242 hatte eine langandauernde Steigerung der Aktivität von Leberenzymen zur Folge (23). Bei Ratten vermehrte sich die Plasmakonzentration der Cortikosteroide durch Aroclor 1221 auf 12,3 µg/100 ml gegenüber 6,2 µg/100 ml bei Kontrollen (58).

Nach einer 12-tägigen Verfütterung von Aroclor 1254 zeigten drei Gruppen von je 10 Ratten einen deutlichen Schub des Redoxstadiums der Leber zum oxydierten Zustand. Das Verhältnis $[NADP^+] : [NADPH]$ vergrößerte sich nach einer Gabe von 400 ppm Aroclor 1254 mehr als nach 75 ppm. Auch das Verhältnis $[NAD^+] : [NADH]$ war in den Mitochondrien der Leberzellen nach 400 ppm größer als bei einer niedrigeren Dosis (46).

Nach 1-, 3- und 6-tägiger intraperitonealer Verabreichung von 15 mg Clophen A 50 pro kg Lebendgewicht an Ratten war der mikrosomale Proteingehalt der Leber erhöht. Hämoprotein war 3-mal so viel vorhanden als normal (56). In Leberzellhomogenaten von Rhesusaffen war nach einer einmaligen subletalen Dosis Aroclor 1248 die RNS- und die DNS-Konzentration infolge Zubildung von endoplasmatischem Reticulum erhöht (3). Auch ABRAHAMSON (1) beobachtete bei jungen Rhesusaffen, denen täglich 35 mg Aroclor 1248 pro kg Körpergewicht intragastral verabreicht wurden, eine Zunahme des DNS-Gehaltes der Leber. Das Verhältnis RNS/DNS war ebenfalls erhöht. Das Verhältnis von Protein zu DNS war nicht beeinflusst. Die Zunahme von RNS, Phospholipid und Cholesterin in den Lebermikrosomen war nicht signifikant.

PETERS (48) stellte eine Wirkung der PCBs auf die Proteinsynthese bei OSBORNE-MENDEL Ratten fest. 60 Tage lang wurde Aroclor 1254 in Dosen von 25 und 100 ppm im Futter verabreicht. Im Rahmen dieses Versuches stellte man fest, daß Aflatoxin B₁ (0,50 mg/Kg) bei Kontrolltieren den Einbau von ¹⁴C-Orotsäure in die Leber-RNS um 69,2% (Weibchen) bzw. 34,7% (Männchen) hemmt. Diese Hemmung wurde nach einer Dosis von 25 ppm PCBs bei den weiblichen Tieren aufgehoben und bei den männlichen Tieren auf 27,3% reduziert. Auch die sonstigen Wirkungen des Aflatoxin B₁ wurde schließlich bei männlichen Tieren verhindert. Es stellte sich heraus, daß beide PCB-Konzentra-

tionen die Umwandlung von Aflatoxin B₁ in das weniger toxische Aflatoxin M₁ um das nahezu 50-fache steigerten. In vitro war die Hemmung der RNS-Synthese durch Aflatoxin B₁ in Leberstücken ebenfalls reduziert. Aus diesem Versuch schlossen die Autoren, daß oral gegebenes PCB die Umwandlung des Aflatoxin B₁ in inaktive oder weniger aktive Metaboliten anregt.

2.5.2. Klinische Wirkungen

Bei Vögeln wurden hauptsächlich neurotoxische Wirkungen von PCBs beobachtet.

CARLSON (25) beschreibt Nerventremor bei Hühnerküken, die aus PCB-haltigen Eiern stammten. Wenn Weiße Leghornhennen 50 ppm Aroclor 1254 6 Wochen lang mit dem Futter erhielten, wurden schon ganz frühe Entwicklungsstadien der Küken gehemmt. Bein-, Zehen- und Nackendeformationen kamen bei Küken aus Eiern vor, die einen PCB-Gehalt von 10 - 15 ppm und mehr im Dotter hatten. Küken aus Eiern, die in der 2. Woche der PCB-Fütterung gelegt worden waren, hatten kurze, deformierte Beine. Gekrümmte Zehen fand man bei zwei Küken. In der 9. bis 13. Woche nach dem PCB-Entzug gelegte Eier brachten Küken hervor, die nur geringe Bein- und Zehendeformationen hatten. Bei Küken aus Eiern, die aus der 14. bis 18. Woche nach dem PCB-Entzug stammten, waren die Zehendeformationen in der Regel nur an einem Fuß anzutreffen. In der 11. bis 16. Woche der Ausbauphase wurden Eier gelegt, aus denen Küken schlüpften, die abnorme Verkrümmungen des Halses zeigten und ihre Kopfstellung war verändert. In der 11. bis 12. Woche der Ausbauphase konnten die Küken wegen ihrer Abnormalitäten keine Nahrung aufnehmen, in der 13. und 14. Woche nach dem PCB-Entzug zeigten sie nur 2 bis 3 Tage lang Verkrümmungen des Kopfes und des Halses, die reversibel waren. Küken aus Eiern, die aus der 9. bis 12. Woche der PCB-Ausbauphase stammten, wiesen eine geringere Körpergröße und begrenzte Lauf-fähigkeit auf, konnten nicht fliegen und hatten nervöse Zuckungen. Sie hatten Atmungsschwierigkeiten, Schluckbeschwerden, unregelmäßiges buschiges Gefieder und dunkle Unterfedern. Bei ein-Wochen alten Embryonen aus Gelegen von der 8. bis 11. Woche nach PCB-Entzug war keine Lebensschwäche zu bemerken (55).

Wachtelküken erhielten Aroclor 1254 6 Tage lang im Futter mit einer anschließenden 8-tägigen Ausbauphase. Es wurden Wirkungen auf das sich entwickelnde Nervensystem der Wachtelküken beobachtet. Die Reaktion der Küken auf einen sich bewegendem Gegenstand waren deutlich reduziert. In den ersten 4 Tagen reagierten 85% und am 6. Tag nur 70% der behandelten Wachtelküken. Am Ende des Versuches steigerte sich die Reaktionsfähigkeit wieder auf 80% (42). Bei Japanischen Wachteln zeigten sich auch Schlafsucht, Taumeln, Verkriechen mit der Tendenz zu geduckter Haltung und geringer Tremor mit Ataxie. Die Symptome traten unabhängig vom Chlor-%-Gehalt verschiedener PCBs auf, wenn sich bei den Tieren erst einmal eine PCB-Wirkung zeigte. Man registrierte auch eine geringere Futteraufnahme nach subletalen Dosen. In diesem Versuch war die Futteraufnahme nach chloräquivalenten Dosen von Aroclor 1248, -1254 und -1260 gleich (36).

2.5.3. Pathologisch-anatomische Wirkungen

Viele Ergebnisse sprechen für eine Schädigung des Gefäßsystemes durch PCBs.

Wenn 20 ppm Aroclor 1232, Aroclor 1242, Aroclor 1248 und Aroclor 1254 an Weiße Leghornhennen gefüttert wurden, traten bei ihren ungeschlüpften Küken Ödeme auf (26). Auch FRIES (31) bemerkte bei schlupffähigen Hühnerküken Unterhautödeme. In dem Versuch von Helene C. CECIL traten bei abgestorbenen Embryonen eine Reihe von Abnormalitäten auf. 100% der Küken (394 Tiere) waren mißgebildet. Davon hatten 198 Ödeme, 49 eine Retention des Dottersackes, 34 einen kleinen Körper, 30 starke Hämorrhagien, 28 häutige Beine, 12 verdrehte Fußwurzeln, 11 kurze überkreuzte Schnäbel und 32 weitere hatten noch andere Symptome. Von 843 weiteren abgestorbenen Embryonen zeigten 286 Mißbildungen (26).

Weiße Leghornhennen, die 6 Wochen lang 50 ppm Aroclor 1254 im Wasser erhielten, zeigten Blutungen, woraus auf eine kapillarschädigende Wirkung der PCBs geschlossen werden kann. Küken aus Eiern, die in der 5. bis 12. Woche nach dem PCB-Entzug gelegt wurden, hatten eine extreme Hypotrophie des Brustmuskels. Diese Tiere hatten

außerdem Bezirke mit Blutungen im Muskelgewebe, geronnenes Blut in der Bauchhöhle, eine verschmierte Kloake und ihr Dottersack war mit schleimigem Material angefüllt (55).

Ungeschlüpfte Embryonen aus Eiern, die direkt mit PCBs kontaminiert worden waren, wiesen Fehlbildungen folgender Art auf: Einäugigkeit, Hydrocephalus und unvollständiger abdominaler Schluß (25).

Totaufgefundene Seetaucher in der Irischen See hatten ein relatives Lebergewicht von 2,16%, geschossene Tiere ein solches von 4,36%. Diese Abnahme des Lebergewichtes führte man auf die Wirkung des gefundenen PCB-Gehaltes zurück (47). CARLSON (25) fand bei histologischer Untersuchung der Leber von ungeschlüpften Hühnerküken eine fettige Degeneration. Dies entspricht Beobachtungen von TUMASONIS (55), bei welchen Küken von Weißen Leghornhennen nach PCB-Fütterung eine Vergrößerung der Gallenblase und Leber, deren Farbe durch Fetteinlagerung braungelb war, aufwiesen.

Bei Affen (*Macaca mulatta*) verursachte oral gegebenes Aroclor 1248 subcutane Ödeme, Ascites, Hydrothorax, Magenschleimhauthyperplasie, Leberhypertrophie und Knochenmarkshypoplasie. Bei getötenen Tieren fielen vergrößerte Lebern mit einem proliferierten RES auf, das in eng organisierten Membranen angehäuft war. Andere Veränderungen waren Magenschleimhauthyperplasie und Ödeme in der Magenwand, der Fundus- und Pylorusgegend. Mikroskopisch bestand die Mucosa aus auffallend vergrößerten Drüsen, welche Schleimsekretzellen enthielten. Es entstanden Schleimcysten, die Muscularis mucosae wurde durchbrochen und in die Submucosa gelangte Schleimhautepithel. Die Hautschäden, die durch Aroclor 1248 hervorgerufen wurden, bestanden aus zahlreichen intrafollikulären Cysten im Gesicht der Tiere. Die Cysten waren von Gewebe umgeben, das mit Leukocyten angereichert war (5).

Diesen Befunden läßt sich entnehmen, daß PCBs auf das Gefäßsystem und die Leber bei Vögeln und Affen eine ähnliche Wirkung haben.

2.6. Entgiftungsmöglichkeiten

Durch Dünsten und Dampfdruckkochen können PCB-Gehalte in Hühnerfleisch verringert werden. Es wurde ein Durchschnittswert von 5 Hühnern gebildet. In der folgenden Übersicht sind prozentuale Verluste beim Dünsten und Kochen dargestellt (60).

Probe	Konzentrationsabnahme ($\bar{x} + s_x$) durch	
	Dünsten	Kochen
Brust	31,73 + 2,36	30,24 + 1,28
Unterschenkel	31,21 + 2,38	32,86 + 1,14
Oberschenkel- fleisch	36,82 + 1,50	38,10 + 0,63
Oberschenkel- haut	39,31 + 8,18	46,59 + 4,69
Abdominales Fettgewebe	85,94 + 1,98	88,88 + 2,17

Eine Schutzwirkung gegen die von PCBs verursachte Wachstumshemmung bei Ratten hatten Vitamin A-Gaben (3,4 IE pro 100 g) mit dem Futter (37).

Schließlich führte eine Resorptionshemmung der PCBs zu einer frühzeitigen Entgiftung der Substanzen. Bei Mäusen wurde Cholestyramin 30 Minuten nach einer PCB-Gabe oral verabreicht. Man stellte eine dosisabhängige Hemmung der Resorption von PCBs durch diese Verbindung fest.

Auch wenn Cholestyramin vor der PCB-Verabreichung gegeben wurde, war die Resorption gehemmt, solange der zeitliche Abstand 3 Stunden nicht überstieg. Der Untersucher glaubt, daß wiederholte Cholestyramingaben auch die Rückresorption von ausgeschiedenen PCBs aus dem Intestinum hemmen. Cholestyramin soll auch Menschen vor einer PCB-Aufnahme schützen (54). Auch durch andere Substanzen wurde die PCB-Aufnahme durch das Intestinum gehemmt. Darunter waren Medizinalkohole (500 und 1000 mg/kg), Diäthylaminoäthyl-Zellulose (DEAE-Zellulose) (100 oder 500 mg/kg) und Melinamid (500 mg/kg) wenn sie

30 Minuten nach der PCB-Aufnahme oral gegeben wurden. Dabei war DEAE-Zellulose in einer Dosis von 500 mg/kg nicht so effektiv wie Cholestyramin (12).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die experimentelle Problemstellung umfaßt die Untersuchung verschiedener Organe und Gewebe von Legehennen auf ihren Gehalt an PCBs nach subchronischer oraler Belastung mit Clophen A 60. Die Ergebnisse sollen Aufschluß über Organ- und Gewebeverteilung sowie die Abhängigkeit der Gewebekonzentrationen von der Höhe der oralen PCB-Belastung liefern.

3.1. Anlage des Tierversuches

Die Anlage des Versuches ergibt sich aus folgender Übersicht:

Versuchsablauf	Dauer (Tage)	Versuchs- gruppe	n (a)	PCB-Konzentration (b) im Futter (ppm)
PCB-Belastung (Einbauphase)	20	A	5	0
		B	10	17,4 + 0,2
		C	10	43,0 + 1,0
		D	10	113,9 + 2,0
PCB-freie Fütterung (Ausbauphase)	35	A	5	0
		B	5	0
		C	5	0
		D	5	0

Erläuterung: a Stichprobenumfang; b $\bar{x} + s_x$

Die Übersicht ist so zu verstehen, daß von 35 Versuchstieren 3 x 10 Tiere zunächst 20 Tage lang mit verschiedenen PCB-Konzentrationen im Futter belastet wurden. Dann wurden von den Versuchsgruppen B, C und D je 5 Tiere getötet, die restlichen Tiere, ebenso wie die Versuchsgruppe A, weitere 35 Tage auf PCB-freiem Futter gehalten und dann ebenfalls getötet.

Der Tierversuch ist von einem anderen Doktoranden, Herrn Dr. E. Richter, durchgeführt worden.

3.2. Versuchstiere, Versuchstierfütterung

Als Versuchstiere dienten 16 Wochen alte "Shaver Starcross 288"-Junghennen (B. ADELEFF, Graßlfing).

Die Tiere erhielten in den ersten 6 Wochen ein Legehennenalleinmehl der Fa. BAYWA und wurden dann auf folgende Futtermischung umgestellt (Gewichtsprozente):

Mais, gemahlen	45,0	
Hafer, gemahlen	20,0	
Sojaschrot	18,9	
Anilac	2,0	
$\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	2,8	
CaCO_3	5,7	
NaCl	0,2	
Vitaminvormischung	0,4)	mit Sojaschrot
PCB-Vormischung	5,0	als Trägermasse

Die Vitaminvormischung enthielt:

Vitamin A	10 000 I.E.	Cholinchlorid	200 mg
Vitamin D ₃	1 250 I.E.	Nikotinsäure	30 mg
Vitamin E	20 mg	Biotin	50 µg
Vitamin K ₃	1 mg	DL-Methionin	1 000 mg
Vitamin B ₁	2 mg	$\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$	200 mg
Vitamin B ₂	4 mg	$\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$	100 mg
Vitamin B ₆	2 mg	$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	100 mg
Vitamin B ₁₂	10 µg	$\text{CuSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	20 mg
Ca-Pantothenat	10 mg	Sojaschrot ad	4 000 mg

Die PCB-Vormischung wurde durch Mischen folgender Bestandteile hergestellt:

Versuchsgruppe	Clophen A 60 (a) (mg)	Aceton (b) (ml)	Sojaschrot (g)
A	0	150	400
B	139,2	150	400
C	344,0	150	400
D	911,2	150	400

a: BAYER, Leverkusen

b: Aceton reinst, MERCK, Darmstadt

Anschließend wurde das Aceton bei 60°C bis zur Geruchsfreiheit abgedampft.

Zur Herstellung des Futters für die Einbauphase wurden 400 g PCB-Vormischung mit 7 600 g der übrigen Futterkomponenten gründlich gemischt. Das Futter für die Ausbauphase enthielt anstelle der PCB-Vormischung eine entsprechende Menge Sojaschrot.

Die Futteraufnahme erfolgte ad libitum, ebenso die Aufnahme von Wasser (Nippeltränken).

3.3. Durchführung des Tierversuches

Die Versuchstiere wurden paarweise in Käfigen untergebracht und bei einem Beleuchtungsrythmus von 14 Stunden Licht pro Tag gehalten. Der Futterverbrauch pro Käfig wurde nach der Einbauphase und das Körpergewicht eines jeden Versuchstieres am Beginn und am Ende der Ein- bzw. Ausbauphase ermittelt.

In der Einbauphase starb ein Tier der Versuchsgruppe D nach 10-tägiger PCB-Belastung und in der Ausbauphase ein weiteres Tier der Versuchsgruppe C nach 3-tägigem Absetzen der PCB-Fütterung.

Den gestorbenen und nach Versuchsplan getöteten Tieren wurden folgende Gewebe- bzw. Organproben entnommen: Federn (von Schwingen und unterhalb der Flügeldecken), Haut, Fett (aus der Bauchhöhle),

Brustmuskulatur, Blut, Gehirn, Leber und Nieren.

Die Gewebeproben wurden in Plastikfolie eingeschweißt und bis zur Analyse tiefgefroren (-20°C), das Blut in verschlossenen Gläsern auf gleiche Weise aufbewahrt.

3.4. PCB-Bestimmung

3.4.1. Prinzip

Zur analytischen Bestimmung wurden die PCBs aus den Organ- und Gewebeproben extrahiert und gaschromatographisch bestimmt.

3.4.2. Reagenzien und Lösungen

- a) Aluminiumoxid (Al_2O_3) aktiv neutral (Aktivitätsstufe I) für die Säulenchromatographie
MERCK, Darmstadt
- b) Clophen A 60
BAYER, Leverkusen
- c) n-Hexan (C_6H_{14}) rein
MERCK, Darmstadt
mit Aluminiumoxid nachgereinigt
- d) Kaliumdichromat ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) p.a.
MERCK, Darmstadt
zur Herstellung einer 0,36%igen (G/V)
"Chromschwefelsäure"
- e) Natriumcarbonat (Na_2CO_3) wasserfrei p.a.
MERCK, Darmstadt
zur Herstellung einer 2%igen (G/V) Sodalösung
- f) Natriumsulfat (Na_2SO_4) trocken rein
MERCK, Darmstadt
- g) Seesand gereinigt
MERCK, Darmstadt
4 Std. lang bei 800°C geglüht

- h) Schwefelsäure (H_2SO_4) 95 - 97 Gew. % p.a.
MERCK, Darmstadt

3.4.3. Probenaufbereitung

Zur Extraktion der PCBs wurden etwa 0,1 g Fett, 0,5 g Gehirn, Leber, Nieren, Haut oder Federn, 1 g Blut bzw. 2 g Muskelgewebe genau eingewogen. Nach Zerkleinerung mit einem Homogenisator (Haut, Muskulatur, Blut) oder einer Schere (Federn, Fett, Leber) wurden die zerkleinerten oder unbehandelten Proben (Gehirn, Nieren) in einer Reibeschale mit Seesand zerrieben, mit Natriumsulfat entwässert, auf eine Trennsäule gegeben und mit insgesamt 50 ml Essigsäureäthylester fraktioniert extrahiert. Nach Einengen des Extraktes auf ca. 5 ml erfolgte ein Zusatz von 5 ml Hexan und 15 ml Chromschwefelsäure. Dann wurde das Gemisch 1 Minute lang geschüttelt und 10 Minuten lang bei 6 000 Upm zentrifugiert. Die Chromschwefelsäurebehandlung erfolgte so oft, bis zwischen organischer und wässriger Phase keine Zwischenschicht mehr auftrat. Dann wurde die organische Phase auf ca. 10 ml eingeengt, mit 10 ml Sodalösung neutralisiert, weiter eingeengt und mit Hexan auf ein definiertes Volumen aufgefüllt (Analysenlösung).

3.4.4. Gaschromatographie

Die PCB-Bestimmung in der Analysenlösung erfolgte mit einem Gaschromatographen (PACKARD, Frankfurt/M., Serie 7 400) unter Verwendung eines Elektroneneinfangdetektors (^{63}Ni -Quelle). Als Trennsäule diente ein 4 Fuß langes Glasrohr mit 4 mm Innendurchmesser und einer Säulenfüllung aus zwei Teilen Chromosorb WAW-DM CS (100 - 120 mesh) mit 1% OV 17 und einem Teil Chromosorb WAW-DM CS (100 - 120 mesh) mit 10% DC 200. Die Arbeitstemperaturen betrugen 210°C (Einspritzblock und Säule) sowie 240°C (Detektor). Als Trägergas fand Stickstoff mit einer Durchflußgeschwindigkeit von ca. 50 ml/min Verwendung. Die Laufzeit der Chromatogramme betrug ungefähr 30 Minuten.

3.4.5. Auswertung und Berechnung der Ergebnisse

Als Meßparameter zur Berechnung des PCB-Gehaltes der Analysenlösung diente die Peakhöhensumme folgender 11 typischen Clophen-peaks:

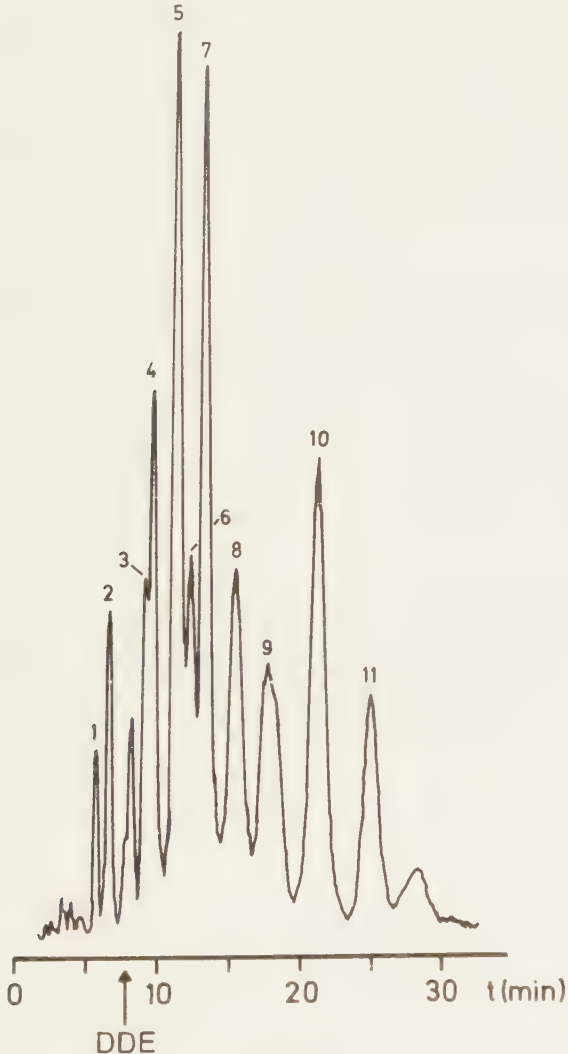


Abb. 1: Gaschromatogramm von Clophen A 60

Als Standard wurde reines Clophen A 60 in einer Konzentration verwendet, daß die Peakhöhensumme etwas kleiner und etwas größer als die Summe der Analyse war (Sicherstellung der Linearität).

Zur Bestimmung des Blindwertes wurden 5 Analysen ohne Zusatz von Geweben (also mit den benutzten Chemikalien allein) durchgeführt. Der Blindwert ergab sich zu $0,12 + 0,02 \text{ ppm } (\bar{x} + s_x^-)$.

Die Nachweisgrenze (N) wurde anhand folgender Formel errechnet:

$$N = t \cdot s_x \cdot \sqrt{\frac{n_A + n_B}{n_A \cdot n_B}} \quad \text{ppm}$$

wobei t die theoretische Prüfgröße der t -Verteilung für eine einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ und den Freiheitsgrad $n_A + n_B - 2$, s_x die Standardabweichung gemäß der Beziehung

$$s_x = \sqrt{\frac{S(B_i - \bar{B})^2 + S(A_i - \bar{A})^2}{n_B + n_A - 2}} \quad \text{ppm} \quad /S \text{ Summe}$$

A_i und B_i Meßergebnisse von PCB-Bestimmungen aus Gewebeproben bzw. Blindproben und n_A bzw. n_B die Anzahl der entsprechenden Meßergebnisse bedeutet (41).

Auf diese Weise wurde für die Muskulatur eine Nachweisgrenze von $0,20 \text{ ppm}$ ermittelt und auch bei den übrigen Geweben zugrunde gelegt. Als nachgewiesene Clophenkonzentration in Untersuchungsproben wurden Meßergebnisse nur soweit betrachtet, als sie nach Abzug des Blindwertes größer als die Nachweisgrenze waren.

Zur Ermittlung der Wiederauffindungsrate (W) wurde Gewebeprobe von Kontrolltieren definierte Mengen Clophen A 60 zugesetzt und die Ergebnisse nach folgender Formel errechnet:

$$W = \left(\frac{H_a \cdot M_s}{H_s} + M_k \right) \cdot \frac{10^5 \cdot V_a}{M_v \cdot V_e} \quad \%$$

wobei H_a die Summe der Peakhöhendifferenzen zwischen Analysenlösung und Standardlösung mit der kleineren PCB-Konzentration (mm), H_s die Summe der Peakhöhendifferenzen zwischen den Standardlösungen (mm), M_k die PCB-Menge der eingespritzten Standardlösung mit der kleineren PCB-Konzentration (ng), M_s die PCB-Mengendifferenz zwischen den eingespritzten Standardlösungen (ng), V_a das Gesamtvolumen der Analysenlösung (ml) und V_e das Einspritzvolumen der Analysenlösung (μ l) bedeutet. Dabei ergab sich die Wiederauffindungsrate aus 2 Leberproben zu $93,66 \pm 0,88\%$ und aus 8 Muskelproben zu $92,04 \pm 1,00\%$ ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$).

Bei der Berechnung der PCB-Konzentrationen in den untersuchten Geweben und Organen wurde eine Wiederauffindungsrate von $93,30 \pm 0,72\%$ ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$) zugrunde gelegt.

3.5. Ergebnisse

Zur Ermittlung der PCB-Konzentrationen in Blut, Geweben und Organen eines jeden Versuchstieres wurden Doppelbestimmungen angefertigt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt.

In Tabelle 1 sind die PCB-Konzentrationen in Blut, Geweben und Organen der Kontrollgruppe zusammengefaßt.

Tabelle 1: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben
der Versuchsgruppe A (Kontrollgruppe)

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	uN	uN	uN	0,14	uN	0,37	0,03	uN
	uN	uN	uN	0,25	uN	0,25	0,02	uN
2	uN	uN	0,13	uN	uN	0,25	uN	uN
	uN	uN	0,24	uN	uN	0,29	uN	uN
3	0,02	uN	uN	0,11	uN	0,64	uN	uN
	0,01	uN	uN	0,17	uN	0,68	uN	uN
4	uN	uN	0,11	uN	uN	0,21	0,02	uN
	uN	uN	0,15	uN	uN	0,11	0,01	uN
5	uN	uN	0,03	uN	uN	0,37	uN	0,16
	uN	uN	0,04	uN	uN	0,29	uN	0,10
$\bar{x}$	0,015		0,117	0,167		0,346	0,020	0,130
$s_{\bar{x}}$	0,005		0,031	0,030		0,057	0,004	0,030

Erläuterung: Bl Blut, Fed Federn, Geh Gehirn,
Ha Haut, Le Leber, Mu Muskulatur
Ni Nieren, uN unter Nachweisgrenze

Die Tabelle zeigt, daß sich insbesondere in Leber, Federn und Fett PCBs nachweisen lassen, welches eine Folge der offenbar unvermeidlichen Futter- und Umweltkontamination sein dürfte.

Tabelle 2 bis 4 enthalten die entsprechenden PCB-Konzentrationen bei den mit Clophen A 60 gefütterten Versuchstieren nach 20-tägiger Belastungsdauer.

Tabelle 2: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben der Versuchsgruppe B nach 20-tägiger PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	1,12	1,34	1,35	0,95	3,42	7,36	21,88	62,29
	0,84	1,20	0,84	0,98	3,25	6,58	20,56	56,08
2	0,54	1,36	1,47	0,63	3,87	6,03	31,68	67,67
	0,70	1,21	1,20	0,47	3,41	5,03	15,44	67,16
3	0,41	0,46	1,01	0,72	3,00	3,47	19,04	79,93
		0,38	1,30	1,12	2,70	3,16	24,18	84,05
4	0,35	0,30	1,36	0,23	2,19	4,00	18,82	94,56
	0,29	0,24	1,21	0,35	1,88	3,35	15,00	95,92
5	0,59	1,70	1,46	2,37	2,48	13,85	17,92	71,33
	0,55	1,39	1,16	1,04	2,48	13,84	7,39	73,37
$\bar{x}$	0,599	0,958	1,236	0,886	2,868	6,667	19,101	75,236
$s_{\bar{x}}$	0,086	0,173	0,063	0,191	0,198	1,279	2,00	4,185

Tabelle 3: PCB-Konzentrationen(ppm) in Blut und Geweben der Versuchsgruppe C nach 20-tägiger PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	1,13 1,00	3,20 3,02	0,07 3,65	0,83 0,74	4,79 4,64	13,06 8,01	23,04 21,39	253,78
2	1,70 1,42	3,10 3,11	2,76 2,72	3,68 1,90	4,97 4,27	23,08 19,82	28,34 29,14	146,69 135,43
3	1,84 1,71	3,57	2,65 3,59	5,54 5,12	5,66 5,43	9,89 10,64	54,41 48,22	280,94 242,76
4	1,50 1,48	1,43 1,50	3,09 3,66	1,33 1,39	6,15 5,92	8,40 10,12	18,88 28,89	331,51 414,40
5	1,50 1,25	2,18 2,39	2,12	5,50 3,07	5,34 5,13	15,43 14,06	36,65 50,89	111,64 124,92
$\bar{x}$	1,453	2,611	2,701	2,910	5,230	13,251	33,985	226,897
s_x	0,084	0,258	0,373	0,614	0,186	1,578	4,084	35,055

Tabelle 4: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben der Versuchsgruppe D nach 20-tägiger PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	1,83		2,59		10,17	10,81	65,55	262,24
	1,53		3,38		14,23	10,70	56,55	305,94
2	6,12	6,19	5,33	6,34	24,59	24,01	59,79	381,61
	6,27	6,52	5,52	5,99	19,85	27,70	120,57	398,58
3	4,60	6,74	4,82	5,16	28,98	38,86	91,79	380,75
	6,31	6,37	7,65	7,07	11,30	26,74	55,25	373,90
4 (a)	3,27	4,98	2,42	67,32	17,74	24,53	185,66	658,05
		4,81	7,53	25,45	13,32	30,85	355,07	651,17
5	6,06	3,04	9,34	18,90	10,74	30,95	143,28	513,57
	6,47	2,83	7,71	5,42	43,47	36,50	248,28	485,45
$\bar{x}$ (b)	4,899	5,282	5,792	8,148	20,416	25,784	105,132	387,755
s_x (b)	0,732	0,746	0,813	2,168	4,102	3,713	23,465	29,343

(a) nach 10-tägiger PCB-Fütterung gestorben

(b) ohne Tier Nr. 4

Der Übersichtlichkeit wegen sind die Mittelwerte der drei Versuchstiergruppen in Abb. 2 graphisch veranschaulicht.

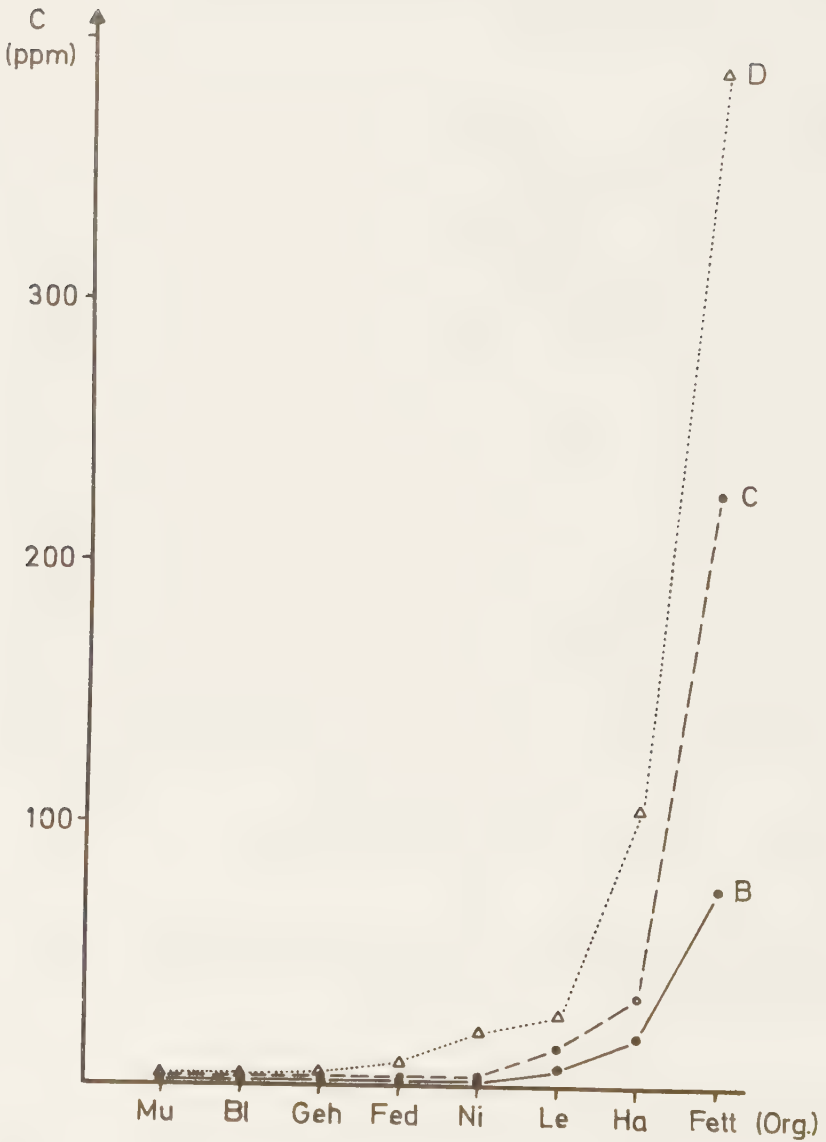


Abb. 2: Mittlere PCB-Konzentration in Blut- und Geweben nach 20-tägiger PCB-Fütterung

Sowohl den Tabellen 2 bis 4 als auch der Abb. 2 läßt sich entnehmen, daß die Organe und Gewebe, von der Clophen-Konzentration im Futter abhängige, in folgender Reihenfolge ansteigende PCB-Konzentrationen aufweisen: Muskulatur < Blut < Gehirn < Federn < Nieren < Leber < Haut < Fett.

Die Konzentrationsverhältnisse der einzelnen Gewebe relativ zum Fett gehen aus Tabelle 5 hervor.

Tabelle 5: PCB-Verteilungsverhältnisse in Geweben und Organen nach 20-tägiger PCB-Fütterung

Versuchsgruppe	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
B	0,796	1,272	1,647	1,177	3,812	8,861	25,388	100
C	0,640	1,150	1,190	1,282	2,305	5,840	14,978	100
D	1,263	1,362	1,493	2,101	5,262	6,649	27,112	100
$\bar{x}$	0,899	1,261	1,443	1,520	3,793	7,116	22,492	100
$s_{\bar{x}}$	0,187	0,061	0,134	0,292	0,853	0,902	3,790	100

Sie zeigt, daß sich die PCB-Verteilung nach 20-tägiger subchronischer Belastung in Muskulatur, Blut, Gehirn, Federn, Niere, Leber, Haut und Fett wie 0,9:1,3:1,4:1,5:3,8:7,1:22,5:100 verhält.

In den nächsten drei Tabellen werden die Rückstandsbildung in Organen und Geweben nach 35-tägiger Unterbrechung der Clophen-Belastung dargestellt.

Tabelle 6: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben
der Versuchsgruppe B 35 Tage nach Unterbrechung
der PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	0,03 0,03	0,18 0,12	0,81 0,81	0,54 1,07	0,59 0,56	2,04 2,08		45,64 28,27
2	uN	0,26	0,41 0,41	0,24 0,07	0,68 0,52	2,39 2,20	10,12 12,78	45,66 50,52
3	uN uN	uN 0,14	0,27	0,32 0,32	0,34 0,50	1,68 2,01	1,32 0,63	42,75 41,98
4	0,04 0,06	0,12 0,08	0,09 0,15	0,31 0,18	0,52 0,69	1,62 1,63	4,10 1,93	40,10 34,83
5	uN uN	0,69 0,78	0,13 0,09	0,06 uN	0,47 0,46	4,22 3,47	5,44 2,02	48,05 48,84
$\bar{x}$	0,040	0,296	0,352	0,345	0,533	2,333	4,792	42,664
$s_{\bar{x}}$	0,007	0,098	0,096	0,103	0,033	0,270	1,572	2,166

Tabelle 7: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben der Versuchsgruppe C 35 Tage nach Unterbrechung der PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	0,03	1,08	0,48	4,80	2,59	9,58	13,89	80,26
	0,10	0,99	0,41	7,57	2,07	7,75	18,04	77,74
2	1,01	1,01	0,25	1,49	0,72	6,74	25,47	85,40
	0,42	1,20	0,27	1,62	0,76	4,82	8,52	87,74
3	0,10	0,46	0,28	1,64	1,66	3,48	42,45	74,47
	0,07	0,42	0,27	2,94	0,64	3,55	44,55	71,99
4	0,11	0,18	0,53	0,41	1,97	4,13	15,24	102,81
	0,33	0,12	0,40	0,47	2,21	5,14	15,68	96,90
5 (a)	3,85		5,27	3,13	26,40	41,39	19,29	
	3,71		2,97	2,66	29,73	40,98	18,65	
$\bar{x}$ (b)	0,721	0,682	0,631	2,617	1,577	5,649	22,979	84,664
$s_{\bar{x}}$ (b)	0,116	0,157	0,038	0,867	0,271	0,772	4,781	3,829

(a) 3 Tage nach Unterbrechung der PCB-Fütterung
gestorben

(b) ohne Tier Nr. 5

Tabelle 8: PCB-Konzentrationen (ppm) in Blut und Geweben
der Versuchsgruppe D 35 Tage nach Unterbrechung
der PCB-Fütterung

Tier Nr.	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
1	0,19	1,83	0,96	1,62	3,78	14,54	49,62	213,51
	0,54	1,95	1,20	1,39	5,01	13,07	56,03	235,20
2	0,22	0,47	2,42	3,70	6,25	11,00	51,70	336,26
	0,21	0,50	2,14	3,35	6,94	8,39	69,64	388,67
3	0,27	0,83	1,03	0,92	4,71	9,56	61,46	258,35
	0,29	0,80	1,03	2,38	5,12	9,22	110,09	250,49
4	0,43	2,01	1,79	2,01	4,04	6,63	20,62	285,12
	0,46	1,64	1,51	1,43	3,82	7,80	59,50	65,48
5	0,71	2,65	0,98	21,86	5,06	10,18	22,19	232,19
	0,46	2,51	0,84	28,75	6,15	13,73	39,67	223,38
$\bar{x}$	0,378	1,519	1,390	6,741	5,088	10,412	54,052	248,865
s_x^2	0,054	0,257	0,175	3,148	0,341	0,836	8,053	26,788

Auch von Tabelle 6 - 8 sind die Mittelwerte der einzelnen Gewebe
in Abbildung 3 graphisch veranschaulicht.

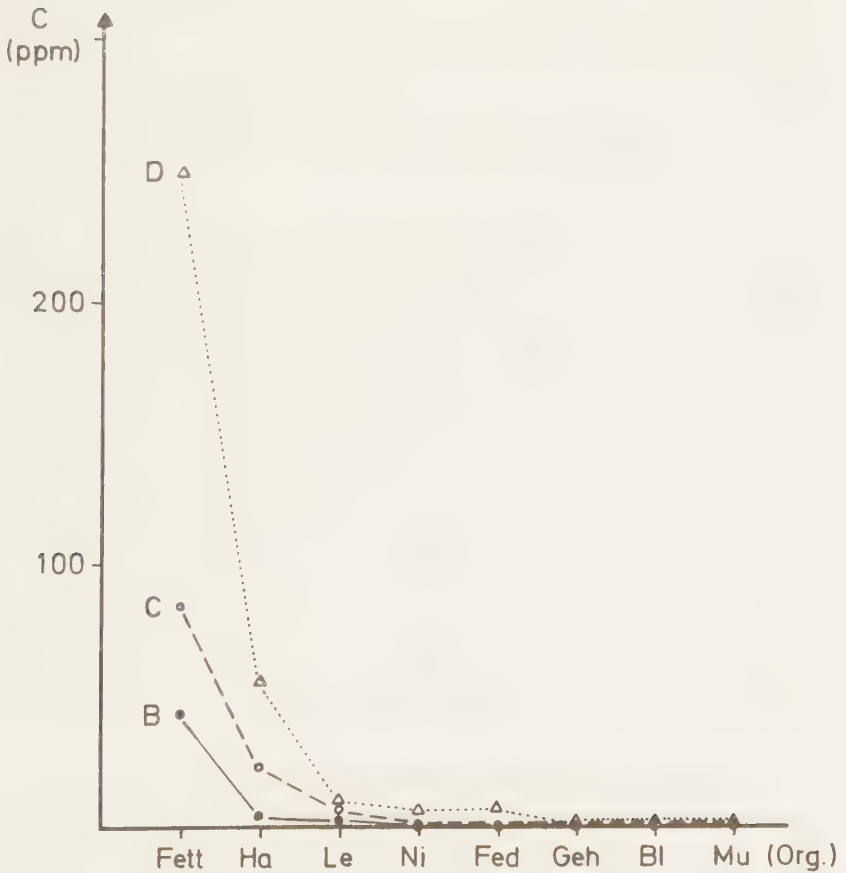


Abb. 3: Mittlere PCB-Konzentrationen in Blut und Geweben
35 Tage nach Unterbrechung der PCB-Fütterung.

Aus den Tabellen 6 - 8 und Abb. 3 geht hervor, daß die absolute Rückstandsbildung bei allen drei Versuchsgruppen in der Reihenfolge: Fett > Haut > Leber > Niere > Federn > Gehirn > Blut und Muskulatur abfällt.

Über die nach Beendigung der Ausbauphase noch vorhandenen Rückstände relativ zum Fett orientiert Tabelle 9.

Tabelle 9: PCB-Verteilungsverhältnisse in Geweben und Organen 35 Tage nach Unterbrechung der PCB-Fütterung

Versuchsgruppe	Mu	Bl	Geh	Fed	Ni	Le	Ha	Fett
B	0,093	0,693	0,825	0,808	1,249	5,468	11,231	100
C	0,851	0,805	0,745	3,091	1,862	6,672	27,141	100
D	0,151	0,610	0,558	2,708	2,044	4,183	21,719	100
$\bar{x}$	0,365	0,702	0,709	2,202	1,718	5,441	20,030	100
$s_{\bar{x}}$	0,243	0,056	0,079	0,705	0,240	0,718	4,669	100

Dieser Tabelle läßt sich entnehmen, daß die stärkste Rückstandsbildung in Fett, Haut und Leber stattfindet.

Zur Charakterisierung der Mobilisierbarkeit der PCBs in den einzelnen Geweben ist die PCB-Konzentration eines jeden Organs am Ende der Ausbauphase auf die Konzentration desselben Organs am Ende der Einbauphase bezogen worden. Das Ergebnis geht aus Tabelle 10 hervor.

Tabelle 10: Relative Rückstandsbildung nach 35-tägiger
Unterbrechung der PCB-Fütterung (%)

Gewebe	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Federn	70,53	15,94
Fett	52,73	8,01
Haut	48,08	12,43
Leber	39,31	2,25
Blut	28,58	1,38
Gehirn	25,27	1,61
Nieren	24,55	3,34
Muskulatur	21,33	14,15

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß Muskulatur, Nieren und Gehirn die abgelagerten PCBs am wenigsten stark festhalten. Dies ist auch aus Abb. 4 ersichtlich.

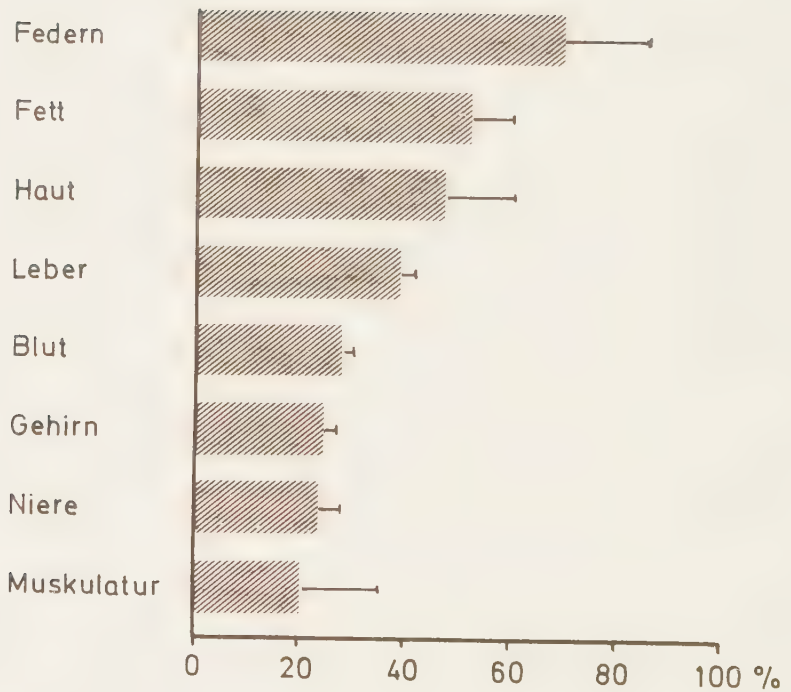


Abb. 4: Mittlere relative Rückstandsbildung in Blut und Geweben 35 Tage nach Unterbrechung der PCB-Fütterung

In Hinblick auf die diagnostisch interessante Möglichkeit, von der PCB-Konzentration im Futter auf die Konzentration in den einzelnen Geweben zu schließen, ist abschließend die Abhängigkeit der Gewebekonzentration von der Futterkonzentration nach 20-tägiger PCB-Belastung (Einstellung des Fließgleichgewichtes) errechnet und für die Federn exemplarisch in Abb. 5 dargestellt worden.



Abb. 5: PCB-Konzentration der Federn als Funktion der
PCB-Konzentration im Futter

Aus der Abbildung geht hervor, daß der Zusammenhang linear ist und sich durch eine Gerade beschreiben läßt. Dies gilt auch für die übrigen Gewebe. Deshalb sind die Koeffizienten (a, b) für die Regressionsgerade

$$C_{\text{Organ}} = a + b \cdot C_{\text{Futter}} \quad \text{ppm} \quad /C: \text{Konzentration}$$

sowie die zugehörige Streuung ($s_{y \cdot x}$), die Korrelationskoeffizienten und ihre statistische Beurteilung in Tabelle 11 zusammengefaßt worden.

Tabelle 11: Regressions- und Korrelationskoeffizienten für die Abhängigkeit der Gewebe- von den Futterkonzentrationen nach 20-tägiger PCB-Fütterung (Einbauphase)

Probe	a	b	$s_{y \cdot x}$	r	p <
Muskulatur	- 0,322	0,045	0,226	0,997	0,05
Blut	0,436	0,043	0,398	0,992	0,05
Gehirn	0,545	0,046	0,202	0,998	0,05
Federn	- 0,374	0,075	0,079	0,999	0,01
Nieren	- 1,463	0,189	1,807	0,991	0,05
Leber	3,990	0,193	1,192	0,996	0,05
Haut	- 0,451	0,915	6,256	0,995	0,05
Fett	53.871	3,031	54,183	0,969	ns

Erläuterung: ns nicht signifikant

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Gewebekonzentration bei Futterkonzentrationen zwischen 17 und 114 ppm von der Futterkonzentration abhängt und sich in 7 von 8 Fällen durch eine Gerade befriedigend beschreiben läßt.

4. DISKUSSION

Bei dem Versuch, die vorgelegten Ergebnisse zu werten, ist zunächst eine methodische Anmerkung zu machen.

Clophen A 60 ist, wie alle handelsüblichen PCBs, ein Gemisch verschieden hoch chlorierter Biphenyle. Seine Zusammensetzung aus mehreren Komponenten hat das komplexe, in Abbildung 1 dargestellte Gaschromatogramm zur Folge. Zur quantitativen Clophenbestimmung sind deshalb die Peakhöhen der in Abbildung 1 bezeichneten 11 Peaks herangezogen worden. Es kann (trotz der erwähnten chemischen Stabilität der PCBs) nicht ausgeschlossen werden, daß einzelne Komponenten des Clophengemisches in den Versuchstieren mehr oder weniger metabolisiert worden sind, d.h., daß die *q u a n t i t a t i v e* Zusammensetzung der PCBs in den untersuchten Organen und Geweben von der Originalzusammensetzung verschieden war. Gegebenenfalls entstandene Metaboliten sind bei den vorliegenden Untersuchungen nicht miterfaßt worden, da sie in dem berücksichtigten Retentionszeitraum keine Peaks hervorrufen und gaschromatographisch ohne Derivatisierung wahrscheinlich überhaupt nicht nachweisbar sind. Hieraus ergibt sich, daß in die vorgelegten Ergebnisse nur die unveränderten Anteile des applizierten PCB-Gemisches eingegangen sind.

Bei einer Durchsicht der Ergebnisse fällt zunächst auf, daß zwischen den einzelnen Versuchsgruppen, d.h. PCB-Belastungen zwischen 17 und 114 ppm weder während (Einbauphase des Versuches), noch nach Unterbrechung der PCB-Aufnahme (Ausbauphase) ein qualitativer Unterschied besteht. Dies ist am einfachsten aus Abbildung 2 und 3 ersichtlich. Die folgenden Ausführungen gelten deshalb für die subchronische orale Belastung mit Clophen A 60 in diesem Konzentrationsbereich.

Die Tabellen 2 bis 4 und Abbildung 2 zeigen, daß die einzelnen Organe und Gewebe im Laufe einer 20-tägigen Clophenaufnahme recht verschiedene PCB-Konzentrationen aufbauen, die in der Reihenfolge Muskulatur < Blut < Gehirn < Federn < Nieren < Leber < Haut < Fettgewebe ansteigen. Unter lebensmittelhygienischen Gesichtspunkten ist interessant, daß das für den Verzehr wichtige Muskelge-

webe die niedrigsten Konzentrationen aufweist. Nicht zu erwarten war, daß das lipoidreiche Gehirn wenig PCBs aufnimmt und daß die "toten" Federn PCB-Konzentrationen enthalten, die mit der PCB-Belastung eindeutig korreliert sind (s. Abbildung 5 und Tabelle 11). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß sich die Tiere während des Versuches nicht in der Mauser befanden, weshalb eine Diffusion der lipoidlöslichen PCBs von der (hohe PCB-Konzentrationen enthaltenden) Haut in die Federn in Erwägung gezogen werden muß.

Aus der Tabelle 6 bis 8 und Abbildung 3 ergeben sich die PCB-Rückstände nach 35-tägiger Unterbrechung der Clophenaufnahme. Sie lassen eine organspezifische Rückstandsbildung erkennen, die in der Reihenfolge Fettgewebe>Haut>Leber>Federn>Nieren>Gehirn>Blut>Muskulatur abfällt. Somit erweist sich die Muskulatur auch in der Ausbauphase als das hygienisch unbedenklichste Gewebe.

Abgesehen von den praktisch wichtigen **a b s o l u t e n** Verhältnissen der PCB-Anreicherung und Rückstandsbildung, geben die Tabellen 5 und 9 Aufschluß über die PCB-Konzentrationen relativ zum Fettgewebe. Tabelle 5 zeigt z.B., daß die Konzentration der Muskulatur in der Einbauphase weniger als 1% und die Konzentration des Gehirns weniger als 2% der Konzentration des Fettgewebes beträgt. Die Haut erreicht dagegen Konzentrationen, die bei 20% liegen. Dies mag im Hinblick auf den Verzehr von Grill- und Brathähnchen interessant sein, wenn nach der Literatur auch zu erwarten ist, daß beim Grillen und Braten ein Teil der PCBs verloren geht (s. Kap. 2.6.). An diesen Verhältnissen ändert sich auch nach 35-tägiger Unterbrechung der Clophenaufnahme nur wenig, wie Tabelle 9 zu entnehmen ist.

Über die organ- und gewebespezifische Rückstandsbildung nach 35-tägiger Unterbrechung der Clophenbelastung sowie die spezifische Eliminationsgeschwindigkeit der untersuchten Organe und Gewebe gibt Tabelle 10 und Abbildung 4 Aufschluß. Sie zeigen, daß Federn, Fettgewebe und Haut die aufgenommenen PCBs am stärksten festhalten, während sie von Muskulatur, Nieren und Gehirn am leichtesten abgegeben werden. Anhand von Tabelle 10 läßt sich die Halbwertszeit für die Elimination von Clophenrückständen aus Fett-

gewebe und Haut zu etwa 35 Tagen und aus Muskulatur, Nieren und Gehirn zu rund 17 Tagen abschätzen. Für die Leber ergibt sich eine Halbwertszeit zwischen 17 und 35 Tagen, für die Federn eine solche von mehr als 35 Tagen.

Eine interessante Erkenntnis vermittelt schließlich Tabelle 11. Sie zeigt, daß nach 3wöchiger oraler Aufnahme von Clophenkonzentrationen zwischen 17 und 114 ppm eine überraschend eindeutige (s. Tabelle 11 bzw. Abbildung 5) organspezifische Beziehung zwischen der oralen Clophenbelastung und den PCB-Konzentrationen in Organen und Geweben besteht, die sich durch lineare Regressionsgleichungen beschreiben läßt. Dies ist von diagnostischer Bedeutung, da sich unter vergleichbaren Umständen die PCB-Konzentrationen in Muskulatur, Blut, Gehirn, Federn, Nieren, Leber, Haut und Fettgewebe anhand der zu bestimmenden Clophenkonzentration des Futters mit Hilfe der angegebenen Gleichungen abschätzen lassen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die Organ- und Gewebeverteilung von polychlorierten Biphenylen (PCBs) bei 35 Legehennen nach 20-tägiger oraler Aufnahme von 17,4 (B), 43,0 (C) und 113,9 (D) ppm Clophen A 60 (BAYER, Leverkusen) im Futter (Einbauphase) und anschließender 35-tägiger belastungsfreier Haltung (Ausbauphase) berichtet.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf Federn, Haut, Blut, Gehirn, Muskelgewebe, Fettgewebe, Leber und Nieren in welchen die PCBs gaschromatographisch nach üblicher Gewebeaufarbeitung und Extraktion bestimmt wurden.

Nach Ablauf der **E i n b a u p h a s e** wurde im Fettgewebe folgende mittleren PCB-Konzentrationen gefunden: B 75,2 ppm, C 226,9 ppm, D 387,8 ppm; die mittleren PCB-Gehalte der übrigen Organe und Gewebe ergaben sich zu folgenden Anteilen der Konzentrationen im Fettgewebe: Muskelgewebe 0,9%, Blut 1,3%, Gehirn 1,4%, Federn 1,5%, Nieren 3,8%, Leber 7,1% und Haut 22,5%.

Nach Ablauf der **A u s b a u p h a s e** enthielt das Fettgewebe folgende PCB-Konzentrationen: B 42,7 ppm, C 84,7 ppm, D 248,9 ppm und die übrigen Gewebe und Organe folgende Anteile der Konzentrationen im Fettgewebe: Muskulatur 0,4%, Blut 0,7%, Gehirn 0,7%, Nieren 1,7%, Federn 2,2%, Leber 5,4% und Haut 20,0%. Die mittlere relative Rückstandsbildung der einzelnen Organe ($10^2 \cdot C_{\text{Ausbau}} / C_{\text{Einbau}}$) betrug bei Federn 70,5%, Fettgewebe 52,7%, Haut 48,1%, Leber 39,3%, Blut 28,6%, Gehirn 25,3%, Nieren 24,6% und Muskulatur 21,3%. Hieraus lassen sich folgende Halbwertszeiten für die Elimination der PCB-Rückstände abschätzen: Federn mehr als 35 Tage, Fettgewebe und Haut ca. 35 Tage, Leber 17-35 Tage, Muskulatur, Nieren, Gehirn und Blut ca. 17 Tage.

Zwischen den Clophenkonzentrationen des Futters und den PCB-Konzentrationen der untersuchten Organe und Gewebe ergaben sich positive Korrelationen, die durch lineare Regressionsgleichungen beschrieben werden.

Summary

The present work reports on the distribution of polychlorinated biphenyls (PCB's) in organs and cell tissue of 35 laying-hens after oral intake of feed containing 17,4 ppm (B), 43,0 ppm (C) and 113,9 ppm (D) Clophen A 60 (BAYER, Leverkusen) for a period of 20 days (assimilation phase), and following a 35-day period of Clophen-free rearing (elimination phase).

Feathers, skin, blood, brain, muscle tissue, adipose tissue, liver and kidneys were examined. After employing the usual tissue processing and extraction techniques, the content of PCB's was determined by gas chromatographic methods.

Upon termination of the a s s i m i l a t i o n p h a s e, the following average PCB concentrations were detected in the adipose tissue: B 75,2 ppm, C 226,9 ppm, D 387,8 ppm. The average PCB content in the remaining organs and cell tissue yielded the following percentages in comparison with the adipose tissue: muscle tissue 0,9%, blood 1,3%, brain 1,4%, feathers 1,5%, kidneys 3,8%, liver 7,1% and skin 22,5%.

Upon termination of the e l i m i n a t i o n p h a s e, the adipose tissue contained the following PCB concentrations: B 42,7 ppm, C 84,7 ppm, D 248,9 ppm. The remaining cell tissue and organs yielded the following percentages in comparison with the adipose tissue: muscle tissue 0,4%, blood 0,7%, brain 0,7%, kidneys 1,7%, feathers 2,2%, liver 5,4% and skin 20,0%. The average relative formation of residue in the individual organs ($10^2 \cdot C_{\text{elimination}}/C_{\text{assimilation}}$) amounted to: feathers 70,5%, adipose tissue 52,7%, skin 48,1%, liver 39,3%, blood 28,6%, brain 25,3%, kidneys 24,6% and muscle tissue 21,3%. These data permit an estimate as to the half-life for the elimination of the various PCB residues: feathers over 35 days, liver 17-35 days, muscle tissue, kidneys, brain and blood approximately 17 days.

Affirmative correlations were shown to exist between the Clophen concentrations of the feed and the PCB concentrations of the organs and cell tissue examined. They can be described by linear regression equations.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABRAHAMSON, L.J. und J.R.ALLEN
The biological response of infant nonhuman primates to a polychlorinated biphenyl
Environ.Health Perspect. 4, 81, 1973
- 2 ADDISON, R.F. und T.G.SMITH
Organochlorine residue levels in Arctic ringed seals: variation with age and sex
Oikos 25, 335, 1974
- 3 ALLEN, J.R., D.H.NORBACK und I.C.HSU
Tissue modifications in monkeys as related to absorption, distribution, and excretion of polychlorinated biphenyls
Arch.Environ.Contam.Toxicol. 2, 86, 1974
- 4 ALLEN, J.R., L.A.CARSTENS und D.A.BARSOTTI
Residual effects of short-term, low-level exposure of nonhuman primates of polychlorinated biphenyls
Toxicol.Appl.Pharmacol. 30, 440, 1974
- 5 ALLEN, J.R., L.A.CARSTENS und D.H.NORBACK
Biological effects of the polychlorinated biphenyls in nonhuman primates
in: International Symposium - Environment and Health
Hrsg.: CEC - EPA - WHO
Paris, Juni 1974
- 6 ALVARES, A.P., D.R.BICKERS und A.KAPPAS
Polychlorinated biphenyls: A new type of inducer of cytochrome P - 448 in the liver
Proc.Nat.Acad.Sic. 70, 1321, 1973
- 7 Anon.
Reports of the study group for "Yusho" (chlorobiphenyls poisoning)
Fukuoka Acta Med. 60, 403, 1969
- 8 Anon.
The second reports of the study for "Yusho" (chlorobiphenyls poisoning)
Fukuoka Acta Med. 62, 1, 1971
- 9 Anon.
The third reports of the study on "Yusho" (PCB poisoning)
Fukuoka Acta Med. 63, 347, 1972
- 10 Anon.
The fourth reports of the study on "Yusho" and PCB (polychlorinated biphenyls)
Fukuoka Acta Med. 65, 1, 1974

- 11 Anon. Polychlorinated biphenyls and the environment
in: Rep. No. ITF-PCB-72-1
Hrsg.: Interdepartmental Task Force
on PCBs Springfield (Virginia
22151),
Nat.Tech.Inform.Serv., US Dept.
Commerce, 1972
- 12 ARAKI, Y. Influences of charcoal and other
drugs on the intestinal absorption
of PCB
Fukuoka Acta Med. 65, 58, 1974
- 13 BAGLEY, G.E. und
E.CROMARTIE Elimination pattern of Aroclor 1254
components in the bobwhite
J.Chromatogr. 75, 219, 1973
- 14 BERLIN, M.,
J.C.GAGE und
S.HOLM Distribution and metabolism of po-
lychlorobiphenyls
in: International Symposium - Envi-
ronment and Health
Hrsg.: CEC - EPA - WHO
Paris, Juni 1974
- 15 BERLIN, M.,
J.GAGE und
S.HOLM Distribution and metabolism of
2,4,5,2',5'-pentachlorobiphenyl
Arch.Environ.Health 30, 141, 1975
- 16 BICKERS, D.R.,
A.KAPPAS und
A.P.ALVARES Differences in inducibility of cu-
taneous and hepatic drug metabo-
lizing enzymes and cytochrome P -
450 by polychlorinated biphenyls
and 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-
chlorophenyl)ethane (DDT)
J.Pharmacol.Exp.Ther. 188, 300,
1974
- 17 BJERK, J.E. Residues of organochlorine insecti-
cides and PCBs in samples of Nor-
wegian butter 1966-1972
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 12,
606, 1974
- 18 BLOCH, D. und
I.KRAUL Residues of polychlorinated biphe-
nyls (PCB) and organochlorine in-
secticides in eggs from mute swan
(Cygnus olor) and pochard (Aythya
ferina)
Acta Vet.Scand. 13, 588, 1972
- 19 BRIGGS, D.M. und
J.R.HARRIS Polychlorinated biphenyls influence
on hatchability
Poult.Sci. 52, 1291, 1973

- 20 BRITTON, W.M. und
O.W.CHARLES The influence of dietary PCB on
the PCB content of carcass lipid
in broiler chickens
Poult.Sci. 53, 1892, 1974
- 21 BRITTON, W.M. und
T.M.HUSTON Influence of polychlorinated biphe-
nyls in the laying hen
Poult.Sci. 52, 1620, 1973
- 22 BRUCKNER, J.V.,
K.L.KHANNA und
H.H.CORNISH Effect of prolonged ingestion of
polychlorinated biphenyls on the
rat
Food Cosmet.Toxicol. 12, 323, 1974
- 23 BRUCKNER, J.V.,
K.L.KHANNA und
H.H.CORNISH Polychlorinated biphenyl - induced
alternation of biologic parameters
in the rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 28, 189,
1974
- 24 BUSH, B.,
F.D.BAKER,
C.E.TUMASONIS,
F.LO und
C.L.HOUCK Modification of the homolog and
isomer composition of a polychlori-
nated biphenyl mixture during pas-
sage through two biological systems
in: International Symposium - En-
vironment and Health
Hrsg.: CEC - EPA - WHO
Paris, Juni 1974
- 25 CARLSON, R.W. und
R.T.DUBY Embryotoxic effects of three PCB's
in the chicken
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 9,
261, 1973
- 26 CECIL, H.C.,
J.BITMAN,
R.J.LILLIE und
G.F.FRIES Embryotoxic and teratogenic effects
in unhatched fertile eggs from hens
polychlorinated biphenyls (PCBs)
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 11,
489, 1974
- 27 CUNNINGHAM, M.F.,
J.G.MacAULAY und
D.W.BLACK Water pollution control: Some of
the work of the Dalmarnock Labora-
tory
Scan 1, 6, 1973
- 28 DOGUCHI, M.,
F.USHIO und
M.ABE Polychlorinated biphenyls in fish
and birds captured in Tokyo Bay and
its surrounding area
Annu.Rep.Tokyo Metrop.Res.Lab.Pub.
Health 23, 272, 1971
- 29 FABER, R.A. und
J.J.HICKEY Eggshell thinning, chlorinated hydro-
carbons, and mercury in inland
aquatic bird eggs, 1969 and 1970
Pestic.Monit.J. 7, 27, 1973

- 30 FISHBEIN, L. Chromatographic and biological aspects of polychlorinated biphenyls
J.Chromatogr. 68, 345, 1972
- 31 FRIES, G.F. PCB residues: Their significance to animal agriculture
Agr.Sci.Rev. 10, 19, 1972
- 32 FRIMMEL, F. Unterscheidung von polychlorierten Biphenylen und Pestiziden mit gekoppelter Gaschromatographie/Massenspektrometrie
Z.Wasser-/Abwasserforsch. 4, 113, 1973
- 33 FUJIWARA, M.,
K.NAITO,
M.TACHIBANA und
K.KURIYAMA Pharmacological studies on polychlorobiphenyl (PCB): 3) Effect on the content and metabolism of vitamin B₂ and B₆, and ascorbic acid in various organs of the rat
J.Jap.Pharmacol. (Suppl.) 43, 1974
- 34 GREICHUS, Y.A.,
J.J.WORMAN,
M.A.PEARSON und
D.J.CALL Analyses of polychlorinated biphenyls in bird tissues and aroclor standards with gas chromatography and mass spectrometry
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 11, 113, 1974
- 35 HEATH, R.G. und
S.A.HILL Nationwide organochlorine and mercury residues in wings of adult mallards and black ducks during the 1969-70 hunting season
Pestic.Monit.J. 7, 153, 1974
- 36 HILL, E.F.,
R.G.HEATH,
J.W.SPANN und
J.D.WILLIAMS Polychlorinated biphenyl toxicity to japanese quail as related to degree of chlorination
Poult.Sci. 53, 597, 1974
- 37 INNAMI, S.,
H.TOJO,
Y.UTSUGI und
A.NAKAMURA Polychlorobiphenyl toxicity and nutrition. I. PCB toxicity and vitamin A
Jap.J.Nutr. 32, 58, 1974
- 38 JENSEN, S. und
G.SUNDSTRÖM Metabolic hydroxylation of a chlorobiphenyl containing only isolated unsubstituted positions - 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl
Nature 251, 219, 1974

- 39 JOHNSTON, D.W. Polychlorinated biphenyls in sea birds from Ascension Island, South Atlantic Ocean
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 10, 368, 1973
- 40 JOHNSTON, G.J.,
D.J.ECOBICHON und
O.HUTZINGER The influence of pure polychlorinated biphenyl compounds on hepatic function in the rat
Toxicol.Appl.Pharmacol. 28, 66, 1974
- 41 Kommission für Pflanzenschutz-, Pflanzenbehandlungs- und Vorratsschutzmittel der DFG Mitteilung VI: Rückstandsanalytik von Pflanzenschutzmitteln, 3. Lieferung, S. XI
Weinheim: Verlag Chemie, 1974
- 42 KREITZER, J.F. und
G.H.HEINZ The effect of sublethal dosages of five pesticides and a polychlorinated biphenyl on the avoidance response of coturnix quail chicks
Environ.Pollut. 6, 21, 1974
- 43 KREITZER, J.F. Residues of organochlorine pesticides, mercury, and PCB's in mourning doves from Eastern United States - 1970-71
Pestic.Monit.J. 7, 195, 1974
- 44 KREITZER, J.F. und
J.W.SPANN Tests of pesticidal synergism with young pheasants and japanese quail
Bull.Environ.Contam.Toxicol. 9, 250, 1973
- 45 McLANE, M.A.R.,
L.F.STICKEL,
E.R.CLARK und
D.L.HUGHES Organochlorine residues in woodcock wings, 11 states - 1970 - 71
Pestic.Monit.J. 7, 100, 1973
- 46 MEHLMAN, M.A.,
L.YIN und
R.C.NIELSEN Metabolic changes in "frozen-clamped" livers of rats caused by ingestion of polychlorinated biphenyl
Toxicol.Appl.Pharmacol. 27, 300, 1974
- 47 PARSLow, J.L.F. und
D.J.JEFFERIES Relationship between organochlorine residues in livers and whole bodies of guillemots
Environ.Pollut. 5, 87, 1973
- 48 PETERS, E.L.,
L.FRIEDMAN und
K.G.DAVIS Influence of a polychlorinated biphenyl (PCB) on biochemical effects and metabolism of aflatoxin
Toxicol.Appl.Pharmacol. 29, 94, 1974

- 49 PLATONOW, N.S. und
B.S.REINHART
The effects of polychlorinated bi-phenyls (aroclor 1254) on chicken eggs production, fertility and hatchability
Can.J.Comp.Med. 37, 341, 1973
- 50 RICHTER, E. und
A.SCHMID
Transfer of a polychlorinated bi-phenyl mixture (Clophen A 60) into the egg
in: PCB-Newsletter Nr. 6, 5
Hrsg.: Snarski, V.M.
Duluth (Minnesota), US EPA 5. 8. 1974
- 51 RISEBROUGH, R.W.
Chlorinated hydrocarbons in marine ecosystems
in: Chemical Fallout, S.5
Hrsg.: MILLER, M.W. und G.G.BERG
Springfield, Illinois, C.C.Thomas Publ., 1972
- 52 SMITH, F.A.,
R.P.SHARMA,
R.I.LYNN und
J.B.LOW
Mercury and selected pesticide levels in fish and wildlife of Utah: II. Levels of mercury, DDT, DDE, dieldrin and PCB in chukars, pheasants and waterfowl
Bull.EnvIRON.Contam.Toxicol. 12, 153, 1974
- 53 TACHIKAWA, R.
Organic chlorinated compounds
Farumashia 7, 710, 1971
- 54 TANAKA, K. und
Y.ARAKI
Inhibitory effect of cholestyramine on the intestinal absorption of PCB
Fukuoka Acta Med. 65, 53, 1974
- 55 TUMASONIS, C.F.,
B.BUSH und
F.D.BAKER
PCB levels in egg yolks associated with embryonic mortality and deformity of hatched chicks and Toxicity and persistence of PCB homologues and isomers in the avian system
Arch.EnvIRON.Contam.Toxicol. 1, 312, 1973
- 56 VAINIO, H.
Effect of polychlorinated biphenyls on microsomal drug biotransformation in rat liver
Acta Physiol.Scand. 91, 22A, 1974
- 57 VILLENEUVE, D.C.,
L.M.REYNOLDS und
W.E.J.PHILLIPS
Residues of PCB's and PCT's in Canadian and imported European cheeses, Canada - 1972
Pestic.Monit.J. 7, 95, 1973

- 58 WASSERMANN, D.,
M.WASSERMANN,
S.CUCOS und
M.DJAVAHERIAN
Function of adrenal gland-zona
fasciculata in rats receiving poly-
chlorinated biphenyls
Environ.Res. 6, 334, 1973
- 59 YOSHIMURA, H. und
H.YAMAMOTO
Metabolic studies on polychlorina-
ted biphenyls IV. Biotransformation
of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl,
one of the major components of
Kanechlor-400
Fukuoka Acta Med. 65, 5, 1974
- 60 ZABIK, M.E.
Polychlorinated biphenyl levels in
raw and cooked chicken and chicken
broth
Poult.Sci. 53, 1785, 1974
- 61 ZITKO, V.
Preliminary report
in: PCB-Newsletter Nr. 6, 1
Hrsg.: Snarski, V.M.
Duluth (Minnesota), US EPA, 5. 8.
1974

Herrn Prof. Dr. A. SCHMID gilt mein aufrichtiger Dank für
die Überlassung des Themas und seine stets bereitwillig
gewährte Unterstützung.

LEBENS LAUF

Geburtstag: 3.9.47

Geburtsort: Berlin-Spandau

Eltern: Elisabeth Möller, geb. Brandt
Max Möller, Maurerpolier

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung: nach Besuch der Volksschulen
Gerderhahn und Gerderath Krs.
Erkelenz Übertritt in das
Neusprachliche Gymnasium Erkelenz.
Ab Mai 1963 Gymnasium Tegernsee Obb.
Abitur 1968

Studium: ab Wintersemester 1968/69
Studium der Naturwissenschaften
an der Ludwig-Maximilians-Universi-
tät München

ab Sommersemester 1969
Veterinärmedizin an der
Tierärztlichen Fakultät

Staatsexamen: 1974 in München

Approbation: 1974

